



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Diana Gomes Cardoso

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Adaptógenos e imunoestimulantes de origem vegetal” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. André Paiva, Dra. Carla Carvalho e Professor Doutor Carlos Manuel Freire Cavaleiro, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

**Diana Gomes Cardoso**

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Adaptógenos e imunoestimulantes de origem vegetal” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. André Paiva, Dra.

Carla Carvalho e Professor Doutor Carlos Manuel Freire Cavaleiro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Diana Gomes Cardoso, estudante de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º2015240162, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Adaptógenos e imunostimulantes de origem vegetal” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 21 de setembro de 2020.

*Diana Gomes Cardoso*

---

(Diana Gomes Cardoso)

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, por todo o apoio, suporte, paciência e dedicação, porque sem eles nada disto seria possível! Aos meus irmãos e cunhadas, por toda a força e ajuda. Ao meu sobrinho que veio alegrar, motivar e encher de amor todos os meus dias! A todos, obrigada por todo o amor, o maior obrigada por tudo! Porque a família é a base de tudo e foi a minha ancora durante todo este percurso!

Aos meus avós maternos que partiram cedo demais, sem me verem, sequer, iniciar esta viagem, mas que sei que sempre foram as estrelinhas que olharam por mim! Ao meu avô paterno que não aguentou até esta vitória final, mas sei que está orgulhoso, como sempre o mostrou durante todas as vitórias anteriores. À minha avó paterna, por toda a preocupação e carinho demonstrado.

Às minhas amigas, companheiras e confidentes, por terem tornado este percurso tão especial. Por todos os momentos partilhados que ficam para a vida!

Ao meu orientador de monografia, Professor Doutor Carlos Cavaleiro, por toda a ajuda e disponibilidade!

A toda a equipa da Farmácia Estádio e à da Bluepharma, por me proporcionarem esta ótima experiência, por tão bem me acolherem e por tudo o que me ensinaram!

À Faculdade de Farmácia, pessoal docente e não docente por todos estes anos de aprendizagem e vivências.

A Coimbra, por todo o espírito académico mágico que se vive!

**Obrigada!**

# Índice

## Parte I - Relatório de Estágio – Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Farmácia Estádio.....	9
3. Análise SWOT.....	10
3.1. Pontos Fortes.....	10
3.1.1. Equipa Técnica.....	10
3.1.2. Localização e horário da Farmácia.....	10
3.1.3. Planificação do estágio.....	10
3.1.4. Preparação de medicação para instituições.....	11
3.1.5. Serviços Farmacêuticos.....	11
3.1.6. Preparação de medicamentos manipulados.....	12
3.1.7. Diversidade de produtos e dermocosmética.....	12
3.1.8. Robot de medicamentos.....	13
3.1.9. Filosofia <i>Kaizen</i> .....	13
3.2. Pontos Fracos.....	13
3.2.1. Insegurança de estagiário.....	13
3.2.2. Receitas manuais.....	14
3.2.3. Dificuldade em associar substâncias ativas a marcas.....	14
3.3. Oportunidades.....	14
3.3.1. Bata identificativa de estagiário.....	14
3.3.2. Aplicação e consolidação de conhecimentos teóricos.....	15
3.3.3. Participação em formações.....	15
3.3.4. Máquina de PIM.....	15
3.4. Ameaças.....	16
3.4.1. Opinião relativa a estagiários.....	16
3.4.2. Medicamentos esgotados.....	16
3.4.3. Interrupção devido à pandemia.....	16
4. Caso Prático.....	17
5. Considerações Finais.....	17
Bibliografia.....	19
Anexos.....	20

## Parte II - Relatório de Estágio – Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas.....	23
1. Introdução.....	24
2. A empresa- Bluepharma.....	25
3. Análise SWOT.....	26
3.1. Pontos Fortes.....	26
3.1.1. Acolhimento e Integração.....	26
3.1.2. Formação interna.....	26
3.1.3. Filosofia <i>Kaizen</i> .....	27
3.1.4. Tarefa desempenhada.....	27
3.1.5. Desenvolvimento de autonomia e espírito crítico.....	28

3.2. Pontos Fracos.....	28
3.2.1. Baixa variabilidade de tarefas desempenhadas.....	28
3.3. Oportunidades.....	28
3.3.1. Aquisição de aptidões informáticas.....	28
3.3.2. Contacto com a política de qualidade.....	29
3.3.3. Melhoria da língua inglesa.....	29
3.4. Ameaças.....	29
3.4.1. Duração do estágio.....	29
3.4.2. Época de pandemia.....	30
4. Considerações Finais.....	30
Bibliografia.....	31
<b>Parte III - Monografia – “Adaptógenos e Imunoestimulantes de origem vegetal”</b>	
Lista de Abreviaturas.....	33
Abstract.....	34
Resumo.....	35
1. Introdução.....	36
2. Adaptogénese.....	38
2.1. Resposta humana ao <i>stress</i> .....	38
2.2. Mecanismo de ação dos adaptógenos.....	39
2.3. Compostos associados à atividade adaptogénica.....	42
2.4. Aplicações terapêuticas.....	44
3. Fármacos com ação adaptogénica.....	45
3.1. <i>Rhodiola rosea</i> L., raiz.....	45
3.2. <i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal, raiz.....	47
3.3. <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer, raiz.....	49
3.4. <i>Eleutherococcus senticosus</i> Maxim., raiz.....	51
4. Imunoestimulantes.....	55
5. Adaptógenos e Imunoestimulantes em suplementos alimentares.....	57
6. Conclusão e Intervenção Farmacêutica.....	58
Bibliografia.....	60

# **Parte I**

## **Relatório de Estágio – Farmácia Comunitária**

Farmácia Estádio

## **Lista de Abreviaturas**

APCER – Associação Portuguesa de Certificação

COVID-19 – *Coronavirus Disease*

DCI – Denominação Comum Internacional

PDCA – *Plan, Do, Check, Act*

PIM – Preparação individualizada da medicação

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*



## I. Introdução

A conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), requer a realização da última unidade curricular, denominada “Estágio Curricular”. Por ser a última não é a de menor importância, bem pelo contrário, é o assimilar e o pôr em prática todas as outras anteriores, além da oportunidade de enriquecer o conhecimento já adquirido. Torna-se, assim, um passo fundamental para uma melhor formação académica e contacto com o espaço profissional.

O farmacêutico representa um contacto próximo com a população, sendo muitas vezes procurado para um conselho, um esclarecimento, uma ajuda, podendo, até, evitar deslocações desnecessárias a outros espaços de saúde. Tem, assim, uma oportunidade única de atenção e acompanhamento dos seus utentes, de prestação de serviços e cuidados, não só a dispensa de medicamentos, como, também a avaliação de parâmetros, a promoção da adesão à terapêutica, o uso correto e racional dos medicamentos e dispositivos médicos e a promoção de estilos de vida saudáveis. Estima-se que, a nível mundial, 50% da população não faz o uso correto dos seus medicamentos, realçando assim a necessidade da intervenção farmacêutica, nomeadamente do farmacêutico comunitário, a face mais visível da profissão, como refere a Ordem dos Farmacêuticos<sup>1</sup>. Deste modo, a intervenção deste profissional de saúde é centrada no cidadão, contribuindo para a prevenção e tratamento da doença, de maneira segura, eficaz e de qualidade, com vista à melhoria da saúde e qualidade de vida<sup>2,3</sup>.

A escolha da Farmácia Estádio para a realização do estágio, prendeu-se com o facto de nela ter já realizado um estágio extracurricular, de verão, no qual pude vivenciar o ótimo nível de profissionalismo, assim como prontidão de interajuda existente na equipa.

O presente relatório visa analisar de forma crítica o estágio realizado e, por isso, é elaborado segundo uma análise SWOT, avaliando as forças (*Strengths*), fraquezas (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) do mesmo, estando apresentadas na Tabela I. As duas primeiras possuem uma dimensão interna, enquanto que as últimas duas, pelo contrário, possuem uma dimensão externa.

**Tabela I – Análise SWOT**

<b>Dimensão Interna</b>	
<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Equipa técnica</li><li>• Localização e horário da farmácia</li><li>• Planificação do estágio</li><li>• Preparação de medicação para instituições</li><li>• Serviços farmacêuticos</li><li>• Preparação de medicamentos manipulados</li><li>• Diversidade de produtos e dermocosmética</li><li>• <i>Robot</i> de medicamentos</li><li>• Filosofia <i>Kaizen</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Insegurança de estagiário</li><li>• Receitas manuais</li><li>• Dificuldade em associar substâncias ativas a marcas</li></ul>
<b>Dimensão Externa</b>	
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bata identificativa de estagiário</li><li>• Aplicação e consolidação de conhecimentos teóricos</li><li>• Participação em formações</li><li>• Máquina de PIM</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opinião relativa a estagiários</li><li>• Medicamentos esgotados</li><li>• Interrupção devido à pandemia</li></ul>

## **2. Farmácia Estádio**

A Farmácia Estádio está localizada na rua D. João III, em Coimbra, mesmo nas edificações do Estádio. Durante cerca de 50 anos esteve instalada na Rua do Brasil, transferindo-se para o local atual apenas em 2006, tendo assim, uma história já longa com uma vasta experiência. Esta é propriedade da Dr. Ana Isabel Rebelo, sendo simultaneamente a diretora técnica. Apesar de também acompanhar o meu estágio, o mesmo foi orientado pelo Dr. André Paiva, com início a 6 de janeiro. Devido à atual pandemia, COVID-19, foi necessário, por questão de segurança, suspender o estágio a 20 de março, sendo mais tarde retomado a 17 de agosto com término a 8 de setembro. O Sistema de Gestão da Qualidade implementado e mantido pela Farmácia Estádio está de acordo com a Norma NP EN ISO 9001/2015, assim como com o referencial de Boas Práticas de Farmácia, focando numa melhoria contínua. É, deste modo, uma Farmácia certificada pela Associação Portuguesa de Certificação (APCER).

### **3. Análise SWOT**

#### **3.1 Pontos Fortes**

##### **3.1.1. Equipa técnica**

Nesta farmácia encontrei uma equipa de excelência, com grande nível de profissionalismo, elevado conhecimento científico e técnico e sentido de responsabilidade. Sempre se mostraram disponíveis para qualquer esclarecimento, colocando à vontade para tal. O bom ambiente é, também, sua característica e, fundamental, para uma boa aprendizagem. A reunião destas características tornou o meu estágio mais completo, devido à transmissão de todos estes conhecimentos e valores, constituindo, assim, um ponto forte do mesmo.

##### **3.1.2. Localização e horário da farmácia**

A Farmácia Estádio encontra-se num local privilegiado, dada a sua proximidade a um grande aglomerado habitacional, escolas, espaços comerciais e desportivos, assim como clínicas de saúde. Este aspeto constitui uma oportunidade de contacto com um maior número de pessoas, de diferentes faixas etárias e históricos clínicos, o que enriquece bastante o estágio, uma vez que permite interagir com variadas situações e contextos, medicações bastante diversificadas em utentes com diferentes carências e necessidades, desde os mais jovens ou mesmo bebés, até aos mais idosos. Além disto, a proximidade a clínicas contribui para que a farmácia possua um maior *stock* e variedade de determinados produtos, que de outra forma não teriam tanta procura, como é o caso de produtos homeopáticos.

Além deste aspeto, o seu horário, das 8:30h às 21h de segunda a sexta, e das 9h às 19h aos sábados, permite o acesso tanto de utentes que trabalhem até mais tarde durante a semana, como daqueles cuja disponibilidade seja apenas ao sábado, o que contribui para um maior movimento de utentes e, por isso, maior oportunidade de aprendizagem.

##### **3.1.3. Planificação do estágio**

Tal como o estágio decorre ao fim da aquisição dos conhecimentos necessários, também na realização deste, houve a sequenciação ideal e necessária para o assimilar de cada etapa e preparação para a seguinte, em melhores condições. Assim, durante cerca de 4 semanas foi adquirida experiência em tarefas de “*backoffice*”, passando, depois, a assistir a atendimentos realizados pelos colegas e, finalmente, aplicando os conhecimentos no próprio atendimento ao balcão. No trabalho de “*backoffice*”, pude realizar receção de encomendas,

aprovisionamento de medicamentos, devoluções de produtos, verificação de validades. Todas estas tarefas permitiram um maior conhecimento e familiarização com o Sifarma 2000<sup>®</sup>, assim como com os medicamentos e/ou produtos e respectivas arrumações. Posteriormente, a visualização de atendimentos foi bastante útil para ir tendo contacto com casos clínicos e seus aconselhamentos. Deste modo, foi também possível observar o funcionamento do separador de atendimento do Sifarma 2000<sup>®</sup>, para além de algumas explicações que foram sendo dadas. Por último, após toda a experiência anterior, foi, então, o momento apropriado para iniciar o atendimento ao balcão, progressivamente mais autónomo.

#### 3.1.4. Preparação de medicação para instituições

A Farmácia Estádio é responsável pela preparação de medicação para várias instituições, sendo que pude vivenciar dois modos de o fazer. Inicialmente, e antes da atual pandemia, um farmacêutico deslocava-se, semanalmente, a duas instituições, a fim de preparar a medicação semanal para os seus utentes e além disto, preparava, ainda, para outras duas instituições nas próprias instalações da farmácia, numa sala própria e devidamente organizada com caixas contendo a medicação de cada utente e respetivos planos terapêuticos. Numa segunda parte do estágio, a farmácia adquiriu uma máquina de preparação de medicação (Anexo 1), o que considero que foi uma ótima oportunidade de contactar com esta tecnologia. Participar nesta tarefa contribuiu para me familiarizar com nomes de medicamentos e suas utilizações, tanto genéricos como marcas, assim como com as próprias embalagens ou cor de comprimidos, o que por vezes facilita em atendimento ao balcão, quando um utente refere, por exemplo, a cor da embalagem do medicamento que toma. Esta tarefa constituiu, assim, um ponto forte do meu estágio, uma vez que tanto me ajudou no decorrer deste, como me deu a conhecer esta dinâmica e permitiu contactar com contextos reais e planos terapêuticos, aplicando e desenvolvendo conhecimentos.

#### 3.1.5. Serviços farmacêuticos

A Farmácia Estádio possui uma variedade de serviços à disposição do utente, como serviço de nutrição, de podologia, preparação individualizada da medicação (PIM) (Anexo 2) e medição de parâmetros bioquímicos. Realizam, ainda, administração de injetáveis, por farmacêuticos com formação adequada para tal. Logo nos primeiros dias de estágio, recebi uma formação, dada por um farmacêutico, acerca do funcionamento do gabinete e das próprias medições de pressão arterial, triglicéridos, colesterol e glicémia, assim como de possíveis

aconselhamentos a fazer. Muitos utentes, com ou sem patologia, recorrem à farmácia para medição destes parâmetros, o que constituiu uma ótima oportunidade para que pudesse interagir com eles, desenvolver o à-vontade e, ao mesmo tempo, pôr em prática conhecimentos adquiridos, num aconselhamento personalizado. Além disto, dispõe do Programa de Troca de Seringas<sup>4</sup>, de modo a prevenir possíveis infeções nas pessoas que utilizam drogas injetáveis, assim como o prejuízo ambiental, pois ao terem de entregar as seringas utilizadas, estas deixam de ser abandonadas na rua.

### 3.1.6. Preparação de medicamentos manipulados

Muitas vezes são necessárias posologias ou associações que não estão disponíveis no mercado, e, nesses casos, recorre-se à manipulação na própria farmácia, que usufrui de um laboratório próprio e nas devidas condições para o efeito, com material adequado, de modo a garantir o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico. Assim, está assegurada a qualidade do produto final, para a utilização prevista. Tive a oportunidade de assistir e ajudar em algumas destas preparações, como cápsulas, soluções e cremes, pondo em prática conhecimentos galénicos e tecnológicos, e adquirindo muitos outros, sendo uma experiência gratificante e enriquecedora, que se tornou num ponto forte do meu estágio.

### 3.1.7. Diversidade de produtos e dermocosmética

A Farmácia Estádio dispõe de uma ampla variedade de linhas e marcas de dermocosmética. Foi um aspeto relevante na minha aprendizagem durante o estágio, pois permitiu ter contacto com várias gamas de cuidados, desde a limpeza, hidratação, antienvhecimento, afeções dermatológicas, como acne ou dermatite, até proteção solar. Apesar de no decorrer do curso dispormos de uma unidade curricular neste âmbito, esta proximidade enriqueceu o conhecimento nesta área, que tem muito por onde explorar e ainda mais por descobrir, sendo um ponto de encontro entre a saúde e a beleza. A agradecer ainda, todas as explicações dadas pela equipa da farmácia, que possui um enorme conhecimento.

Além disto, possui uma variedade de outros produtos, quer de higiene oral ou íntima quer de puericultura ou mesmo de veterinária, que procuram ir ao encontro de cada necessidade do utente e, que para o estagiário também se torna uma ótima oportunidade de aprendizagem.

### 3.1.8. Robot de medicamentos

O *robot* é uma ferramenta tecnológica bastante útil no trabalho diário na farmácia, na medida em que permite um armazenamento e dispensa mais eficientes. Para além de possibilitar o aprovisionamento de grande quantidade de embalagens, também admite o registo de prazos de validade, tornando possível e eficiente o controlo dos mesmos. Durante o atendimento é um método mais cómodo, uma vez que, através do pedido pelo Sifarma 2000<sup>®</sup>, o medicamento chega, cedido de acordo com o prazo de validade e, ao mesmo tempo, disponibiliza mais tempo e atenção no aconselhamento farmacêutico. Além disto, constitui uma medida de diminuição de possíveis erros aquando da dispensa, como por exemplo, trocas de dosagens, ou até mesmo, de medicamentos. Enquanto estagiária senti estas vantagens que tornaram o atendimento mais cómodo, sendo um privilégio contactar com esta tecnologia.

### 3.1.9. Filosofia Kaizen

A filosofia *Kaizen* trata-se de uma filosofia japonesa, que procura a melhoria contínua, quer quantitativa, quer qualitativa, no menor espaço de tempo possível e com o menor custo para a entidade. Assim, há um desejo e atitude de superação dia-a-dia. Esta é uma ideologia praticada na farmácia Estádio, com a afixação de metas e objetivos coletivos e individuais, assim como os resultados correspondentes. Posteriormente, são realizadas breves reuniões de modo a avaliar os dados obtidos. Outra das medidas utilizadas é o ciclo PDCA (*Plan, Do, Check, Act*). Considero que estes ideais são um estímulo importante para atingir o sucesso, tanto a nível económico como a nível de qualidade, funcionando como um incentivo a avançar e aperfeiçoar, desenvolvendo e evoluindo. Deste modo, esta filosofia influenciou o meu estágio, para que fosse melhor a cada dia, atingindo os objetivos propostos.

## **3.2 Pontos Fracos**

### 3.2.1. Insegurança de estagiário

Ao iniciar o atendimento, senti alguma insegurança inicial, dado o papel importante que o farmacêutico desempenha junto do utente, na responsabilidade de um correto aconselhamento. Além disto, a adaptação ao sistema Sifarma 2000<sup>®</sup>, numa sociedade em que algumas pessoas não gostam de esperar ou, por alguma razão, não têm tempo, criava algum desconforto. Estes aspetos constituem algumas fraquezas que fui tentando ultrapassar no decorrer do estágio, com a aquisição de mais conhecimento e experiência.

### 3.2.2. Receitas manuais

As receitas manuais constituem uma potencial fonte de erros entre médico, farmacêutico e utente. Apesar de mais frequentes as eletrónicas, quer materializadas, quer desmaterializadas, as receitas manuais ainda estão muito presentes no dia-a-dia da farmácia. A validação de uma receita manual requer muito mais cuidado, pois está sujeita a mais lapsos tanto pela parte do médico que deve preencher devidamente todos os campos necessários, como do farmacêutico para interpretar e confirmar os requisitos (Anexo 3). Estes aspetos suscitaram algumas dificuldades no decorrer do estágio, assim como a seleção do plano de participação correto.

### 3.2.3. Dificuldade em associar substâncias ativas a marcas

Durante o percurso académico são-nos transmitidos os fármacos, maioritariamente pela sua Denominação Comum Internacional (DCI) e não pelo seu nome comercial. No entanto, principalmente aquando do atendimento, muitos utentes referiam-se aos medicamentos pelo seu nome de marca, o que dificultava a associação ao princípio ativo do mesmo, e, conseqüentemente, à sua indicação terapêutica. O Sifarma 2000<sup>®</sup> foi aqui uma ajuda importante, nomeadamente, no separador que indica as substâncias ativas. Assim, constituiu um ponto fraco, que com a experiência e diversas tarefas desempenhadas, como receção de encomendas e preparação de medicação, foi sendo colmatado.

## **3.3 Oportunidades**

### 3.3.1. Bata identificativa de estagiário

Na Farmácia Estádio os estagiários têm batas de cor verde, diferentes dos farmacêuticos e técnicos, o que permite ao utente distinguir e identificar cada um deles. Deste modo, o utente tem já maior margem de tolerância, pois ao saber que é alguém que está ainda a aprender pode demorar mais algum tempo do que outro profissional com maior experiência. Este aspeto, deixa também o próprio estagiário mais confortável, dado que a maioria dos utentes se tornam mais tolerantes.

### 3.3.2. Aplicação e consolidação de conhecimentos teóricos

Toda a equipa da farmácia Estádio sempre se mostrou muito receptiva à participação dos estagiários nas atividades diárias, o que foi fundamental na aplicação de conhecimentos previamente adquiridos, no decorrer das restantes unidades curriculares. Para além dos conhecimentos da área da farmacologia e outras relacionadas, destaco, também aqui, a aplicação de estratégias de comunicação e *marketing* e de organização e gestão farmacêutica, que permite vivenciar, no contexto real, aspetos lecionados e apreendidos durante o percurso académico. Assim, enquanto estagiária, participei na elaboração de gôndolas e lineares que pudessem cativar a atenção do consumidor e, simultaneamente, estimular a compra. Além disto, foi proposta a elaboração de um plano de atividades a realizar, nomeadamente, em datas comemorativas, de modo a dinamizar a farmácia e atrair o consumidor.

### 3.3.3. Participação em formações

Enquanto profissional de saúde, e num meio onde a informação e conhecimento estão em constante atualização, é essencial o acesso a formações. Durante o estágio, pude participar em algumas formações, quer na farmácia quer em espaço exterior, que permitiram adquirir e enriquecer conhecimentos, assim como conhecer melhor alguns produtos e respetivas funções e componentes. Deste modo, é aprimorado o atendimento e aconselhamento ao balcão.

### 3.3.4. Máquina de PIM

Como referido anteriormente, a Farmácia Estádio, durante o meu período de estágio, adquiriu uma máquina de preparação individualizada da medicação. Esta reembala formas farmacêuticas orais sólidas, como cápsulas ou comprimidos, estando o farmacêutico responsável por as colocar na dosagem prescrita, que consta no plano terapêutico do utente. Este sistema garante segurança e rastreabilidade de lotes e prazos de validade ao longo do processo. No final obtêm-se blisters individualizados, por cada momento do dia da toma de medicação e bem identificados de acordo com o nome do utente e número e nome de comprimidos e/ou cápsulas. Foi, assim, uma ótima oportunidade poder contactar com esta tecnologia, que poucas farmácias conhecem ou têm a possibilidade de adquirir.



### **3.4 Ameaças**

#### **3.4.1. Opinião relativa a estagiários**

Alguns utentes veem o estagiário apenas como alguém sem experiência, duvidando do seu atendimento e aconselhamento, constituindo, assim, uma ameaça a estas ações e subsequente aprendizagem. Existem mesmo utentes que solicitam ser atendidos por um colega farmacêutico, bloqueando, desde logo, o contacto com o estagiário. No entanto, pelo menos na Farmácia Estádio, pude testemunhar que, felizmente, se trata apenas de uma pequena minoria, sendo que, no geral, se consegue ir ganhando a confiança dos utentes, principalmente quando são fidelizados.

#### **3.4.2. Medicamentos esgotados**

Durante o período de estágio, principalmente na tarefa de atendimento ao balcão, fui-me deparando com várias faltas de medicamentos na farmácia, os quais estavam esgotados, mesmo no armazém, dados que apareciam, até, ao tentar encomendar o produto através do Sifarma 2000<sup>®</sup>. Esta situação perturbou alguns atendimentos, pois muitos dos utentes que requeriam estes medicamentos, mostravam desagrado ao lhes informar da ausência do mesmo, sendo que alguns chegavam mesmo a questionar se seria problema da farmácia. Contudo, sempre que tal acontecia, tentava explicar que a falha era externa, fora do controlo da farmácia, mas que iríamos apurar a causa junto do fornecedor ou, até mesmo, em contacto com o laboratório responsável pela produção, mostrando empenho em esclarecer o utente e, simultaneamente, em resolver o problema. Existia, inclusive, uma folha onde se fazia o registo do medicamento esgotado, para posterior ligação à indústria do mesmo, a fim de anotar a informação obtida e, numa última fase, transmitir a mesma ao utente. Enquanto uns se mostravam compreensivos, outros, pelo contrário, não se mostravam recetivos a aceitar esta realidade, o que a mim, enquanto estagiária, também me colocava numa situação um pouco desconfortável.

#### **3.4.3. Interrupção devido à pandemia**

Quando surgiu a atual pandemia causada pelo coronavírus, estava a cerca de metade do meu estágio. Dado ser uma situação nova, da qual não se conheciam ainda estratégias nem as proporções que iria tomar, foi necessário, por questão de segurança, interromper o estágio. Entretanto, quando reunidas as condições essenciais, iniciei o estágio em Indústria

Farmacêutica, e só após o término deste regresso à farmácia. Apesar da oportunidade de assistir à adaptação da farmácia comunitária a uma situação fora do normal, como uma pandemia, é também visível o longo intervalo de tempo de interrupção, o que perturbou a aprendizagem que estava a ser feita, sendo que ao retomar o estágio foi necessário rever, relembrar e recontextualizar, nomeadamente a nível do Sifarma<sup>®</sup>.

#### **4. Caso Prático**

Um utente com mais de 50 anos dirigiu-se à farmácia solicitando algo para a azia de que sofre algumas vezes. Primeiro de tudo, revii com ele a medicação que fazia e alguma doença associada, de modo a despistar uma possível causa, que acabou por não se verificar que pudesse estar a influenciar tal sintoma. Posteriormente, abordei as medidas não farmacológicas como por exemplo, evitar refeições volumosas, alimentos gordos, cafeína, abuso de álcool, o uso de roupas apertadas na zona abdominal, o deitar imediatamente após as refeições e, por outro lado, privilegiando a elevação da cabeceira da cama e comer devagar, mastigando bem os alimentos. Posto isto, recomendei o Gaviscon Duefet<sup>®</sup> (500 mg de alginato de sódio + 213 mg de bicarbonato de sódio + 325 mg de carbonato de cálcio). Os dois últimos componentes são dois antiácidos que neutralizam o ácido gástrico e além disso, possui o alginato que forma uma camada protetora no cimo do conteúdo gástrico, impedindo o refluxo gastroesofágico. Além disto, a forma farmacêutica de suspensão oral acaba por ser mais eficaz do que os comprimidos, tendo uma ação mais rápida. O odor e aroma a menta acaba, também, por facilitar a ingestão. Expliquei estas características ao utente e alertei para utilizar apenas aquando os sintomas de azia, sem fazer um uso prolongado.

#### **5. Considerações Finais**

Este estágio curricular foi, sem dúvida, uma experiência extremamente enriquecedora, em que pude vivenciar o dia-a-dia do trabalho em farmácia comunitária. Testemunhei a confiança dos utentes depositada no farmacêutico, que sabe aconselhar, mas também ouvir cada desabafo e dar a melhor palavra amiga. A farmácia comunitária não deve ser vista como apenas um ponto de venda de medicamentos, é muito mais que isso, é um serviço de saúde pública, um local privilegiado de proximidade ao utente. Por um lado, coloquei conhecimentos teóricos em prática, num contexto real e, por outro, adquiri e desenvolvi novas capacidades e saberes.

Senti que cada dia enriqueceu a minha experiência, cada dia trouxe novas aprendizagens, novas realidades, novos casos. Senti a proximidade e carinho de alguns utentes, assim como senti o gosto pela profissão e a satisfação e realização, enquanto pessoa, de poder contribuir para a melhoria de alguém. Para além do contacto com o medicamento, existe, ainda, o contacto com o utente, o que torna esta profissão tão especial.

Desta forma, e como visível através do presente relatório, os pontos fortes destacam-se positivamente dos pontos fracos, assim como são mais as oportunidades do que as ameaças, sendo, portanto, um resultado bastante positivo e um enorme ganho quer a nível pessoal, quer a nível profissional.

De realçar, que tudo isto foi possível graças a uma equipa de profissionais exemplares, exímios. Sem dúvida que não podia ter escolhido melhor! Foi um privilégio trabalhar nesta equipa!

## **Bibliografia**

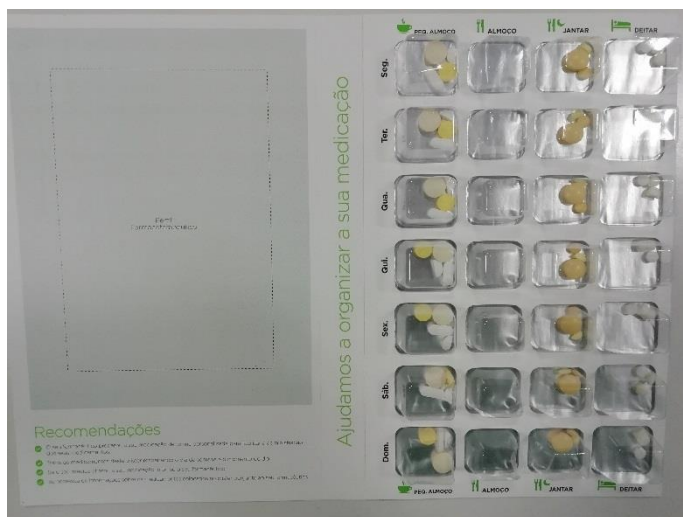
- 1- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma Específica sobre o uso responsável do medicamento. [Acedido a 17 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c\\_n009\\_00\\_normas\\_especificas\\_sobre\\_o\\_uso\\_responsavel\\_do\\_medicamento\\_20306560945afd9cdbf10f3.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c_n009_00_normas_especificas_sobre_o_uso_responsavel_do_medicamento_20306560945afd9cdbf10f3.pdf)
- 2- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – A Farmácia Comunitária. [Acedido a 5 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- 3- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. [Acedido a 17 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf)
- 4- SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - Programa de Troca de Seringas. [Acedido a 2 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programade-troca-de-seringas/>.

## Anexos

### Anexo I - Máquina de preparação individualizada da medicação



### Anexo 2 - Preparação individualizada da medicação, manual



Anexo 3 - Receita manual

Receita Médica Nº

REPUBLICA PORTUGUESA **40** SNS **801000005142810205**

RECEITA MANUAL

Exceção legal:

a) Falência informática  
 b) Inadaptação do prescritor  
 c) Prescrição no domicílio  
 d) Até 40 receitas/mês

Utente: [Redacted]  
 N.º de Utente: 8888888888 Telefone: 8888888888  
 Entidade Responsável: NPSSE R.O.: RD  
 N.º de Beneficiário: [Redacted]  
 Especialidade: *Cardio*  
 Telefone: [Redacted]

Vinheta do Local de Prescrição

MHLCOB99p macéutica, embalagem N.º Extenso

1	<i>hucalato, 12 pastas</i>	<i>9</i>	<i>100</i>
	Posologia: <i>1 após cada refeição</i>		
2	<i>Dumpendora comp. past.</i>	<i>8</i>	<i>100</i>
	Posologia: <i>1 pasta 2x ao dia + 1 pasta à noite</i>		
3		<i>8</i>	
	Posologia		
4		<i>8</i>	
	Posologia		

Validade: 30 dias  
 Data: *05-09-2020*  
 (Assinatura do Médico Prescritor)

Parte II

**Relatório de Estágio – Indústria Farmacêutica**

Bluepharma Indústria S.A.®

## **Lista de Abreviaturas**

COVID-19 – *Coronavirus Disease*

FDA – *Food and Drug Administration*

GMP – *Good Manufacturing Practices*

PQR – *Product Quality Review*

SOP – *Standard Operating Procedures*

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*



## I. Introdução

Ao concluir o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Faculdade de Coimbra, a unidade curricular Estágio concede a oportunidade de, para além do obrigatório estágio em farmácia comunitária, o aluno poder contactar com outras saídas profissionais, sendo a única faculdade do país a abrir este leque de opções. Considero que se trata de uma vantagem extremamente enriquecedora e, por isso, decidi aproveitá-la.

Durante todo o percurso académico, somos confrontados com várias unidades curriculares que nos vão dando bases e conhecimentos teóricos e técnicos para aplicar em diversas práticas profissionais. Percebemos que o farmacêutico desempenha um papel essencial na sociedade e, que são muitos os locais onde este se insere e assume responsabilidade. Deste modo, sempre me despertou interesse descobrir a atividade desenvolvida na Indústria Farmacêutica, as suas rotinas e dinâmicas, que até aqui eram desconhecidas.

O foco da Indústria Farmacêutica está na melhoria da saúde e qualidade de vida da população, além do tratamento e prevenção da doença, através do incentivo à inovação e desenvolvimento de novas terapêuticas. O desenvolvimento de um medicamento envolve várias fases, todas elas sob a supervisão farmacêutica, de acordo com o seu conhecimento técnico e científico e respeitando sempre as Boas Práticas de Fabrico (*Good Manufacturing Practices*, GMPs)<sup>1,2</sup>.

Tive a oportunidade de realizar o estágio curricular na Indústria Farmacêutica Bluepharma, no departamento de Garantia da Qualidade, sob orientação da Dra. Ana Filipa Lemos e tutela da Dra. Carla Carvalho, com início a 18 de maio e término a 31 de julho. Este departamento encontra-se dividido em vários grupos de trabalho, sendo que as minhas tarefas se realizaram no grupo de apoio à produção, com a elaboração de um documento requisito das GMPs denominado PQR, do inglês *Product Quality Review*. O presente relatório consiste numa abordagem SWOT do estágio realizado, avaliando e descrevendo os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) do mesmo e apresentados na Tabela I.

**Tabela I – Análise SWOT**

<b>Dimensão Interna</b>	
<b>Pontos Fortes</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Acolhimento e integração</li><li>• Formação interna</li><li>• Filosofia <i>Kaizen</i></li><li>• Tarefa desempenhada</li><li>• Desenvolvimento de autonomia e espírito crítico</li></ul>	<b>Pontos Fracos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Baixa variabilidade de tarefas desempenhadas</li></ul>
<b>Dimensão Externa</b>	
<b>Oportunidades</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aquisição de aptidões informáticas</li><li>• Contacto com a política de qualidade</li><li>• Melhoria da língua inglesa</li></ul>	<b>Ameaças</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Duração do estágio</li><li>• Época de pandemia</li></ul>

## **2. A empresa – Bluepharma**

Fundada em 2001, após a aquisição das instalações da multinacional alemã Bayer, a Bluepharma é uma empresa portuguesa de Indústria Farmacêutica, sediada em Coimbra. Desenvolve a sua atividade em três vertentes: a produção de medicamentos tanto próprios como para terceiros; investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos, assim como comercialização de medicamentos genéricos<sup>3</sup>. Tudo isto é regido segundo uma política de garantia sistemática da qualidade, respeitando o meio ambiente, assim como zelando por boas condições de trabalho dos colaboradores<sup>4</sup>. Os medicamentos, produto acabado, são distribuídos por vários países, principalmente nos Estados Unidos da América, África, Ásia, Médio Oriente e Europa. A Bluepharma assume-se, assim, como uma empresa inovadora e dinâmica, seguindo exigentes práticas de fabrico na sua atividade industrial, baseada na máxima qualidade e excelência.

### **3. Análise SWOT**

#### **3.1 Ponto Fortes**

##### **3.1.1 Acolhimento e integração**

A Bluepharma é uma empresa que se preocupa com o acolhimento de novos colaboradores e por isso, todos eles, incluindo estagiários curriculares, são chamados a uma sessão de boas vindas e introdução à empresa, pela parte dos Recursos Humanos. Posto isto, são atribuídos tutores que se encarregam de apresentar as instalações e novos colegas e fazem o posterior acompanhamento do trabalho desenvolvido. Ainda no primeiro dia, o tutor explica as tarefas que irão ser desempenhadas, o contexto e dinâmica em que estão inseridas, assim como a organização da empresa. A par disto, é aconselhada a leitura de vários documentos, com o objetivo de dar a conhecer e integrar o colaborador na organização da Bluepharma, transmitindo uma boa base de conceitos e condutas para a execução do posterior trabalho. Além das apresentações mencionadas, existiu, ainda, uma sessão de acolhimento pela parte do Dr. Paulo Barradas, Presidente do Conselho de Administração da Bluepharma, revelando o cuidado e atenção na receção de novos colaboradores. Dada a atual pandemia, é de salientar que todas as medidas de segurança e distanciamento social foram adotadas, permitindo, desta forma, que me sentisse bem acolhida, confortável e integrada na equipa, mesmo no contexto real que se vive. Outro dos aspetos importantes foi o espírito de equipa e entreadajuda que o departamento sempre mostrou, no qual me senti apoiada e à vontade para esclarecer qualquer dúvida que surgisse, contribuindo, assim, para um bom desempenho.

##### **3.1.2 Formação interna**

As leituras referidas anteriormente, nomeadamente de normas e procedimentos (*Standard Operating Procedures, SOPs*) além de contribuírem para uma adequada integração na empresa, servem também como formação para o trabalho posteriormente desenvolvido. Além disto, tive acesso a formações previamente gravadas, dada a época de contingência que se vive, o que permitiu contextualizar-me no Sistema de Documentação utilizado, nas Boas Práticas de Fabrico, nos procedimentos Ambientais e de Segurança e Saúde no Trabalho, entre outros conceitos. Adicionalmente, fui também conduzida numa visita às instalações, o que enriqueceu bastante o conhecimento de todo o processo e etapas, desde a chegada de matérias-primas até à expedição do produto final. Considero este plano de formação essencial para compreender a dinâmica da empresa, seus princípios, exigências e objetivos, assim como do

departamento no qual me inseri, possibilitando a realização de um melhor trabalho, mais focado e orientado para o resultado que se pretende e facilitando a aprendizagem.

### 3.1.3 Filosofia Kaizen

Vindo do japonês, *Kaizen* significa melhoria contínua, do “*kai*” de mudança e “*zen*” de para melhor, ou seja, segundo esta metodologia toda a empresa deve estar focada num esforço constante de melhoria. Na Bluepharma assisti e participei nesta dinâmica através da realização de reuniões diárias (via *internet* dadas as circunstâncias de contingência), nas quais toda a equipa, de acordo com cada área dentro do departamento, fica a par do trabalho de cada colaborador e discutindo alguma situação de maior pertinência. Esta filosofia é essencial para a partilha de informação entre o grupo e integração de todos no trabalho diário da empresa, fomentando o espírito de equipa, proatividade e melhoria contínua com vista ao sucesso. Para mim, enquanto estagiária, foi também importante contactar com esta metodologia, uma vez que promove e incentiva o esforço comum, o rigor do meu trabalho em prol de toda a equipa, além de estimular a minha participação na deteção de possíveis ações de melhoria.

### 3.1.4 Tarefa desempenhada

Durante o período de estágio, as minhas funções foram focadas na realização de PQRs (*Product Quality Reviews*), exigência das GMPs. Este documento consiste numa avaliação da consistência e validade dos processos utilizados no decorrer do fabrico dos medicamentos, de forma a detetar possíveis melhorias e/ou tendências nestes e no produto, assim como a adequação de especificações. Um PQR deve ser, então, um resumo organizado e compreensível do resultado da examinação de todos os dados analíticos, e de produção ou embalagem de um determinado produto farmacêutico, relativo ao período de um ano. Para esta elaboração é necessária a consulta de vários documentos e plataformas de dados, sendo, por vezes, requerido o contacto com outros departamentos, por exemplo para discutir possíveis falhas que tenham ocorrido ou oportunidades de melhoria a desenvolver. Além disto, vários sistemas informáticos são utilizados com vista a tratar os dados, nomeadamente a nível estatístico. Deste modo, a realização desta tarefa concedeu-me uma visão ampla de todas as fases no fabrico do medicamento, o que se tornou um aspeto forte e enriquecedor do meu estágio.

### 3.1.5 Desenvolvimento de autonomia e espírito crítico

Após as formações iniciais, foi progressivamente estimulada a autonomia na execução das minhas tarefas, assim como o espírito crítico necessário à análise de dados e resultados. Estas características são úteis para desenvolver novas capacidades como a confiança no trabalho próprio e a adaptação às circunstâncias presentes em cada tarefa. Apesar da responsabilidade de fazer um bom trabalho, com autonomia e espírito crítico, este foi sempre supervisionado e orientado pela minha tutora ou orientadora. De realçar a importância da equipa de colaboradores experientes que me acompanharam e me deram uma boa base para que me sentisse confortável e confiante no trabalho a desenvolver. Ferramentas como estas serão, certamente, indispensáveis em qualquer cargo futuro.

## 3.2 Pontos Fracos

### 3.2.1 Baixa variabilidade de tarefas desempenhadas

O meu estágio centrou-se na elaboração de PQRs, como já mencionado, sendo que para além disso fui apenas realizando outras tarefas mais simples como, por exemplo, reunião de dados em folha Excel® de cariz administrativo, permitindo a gestão de recursos. Dado que a indústria farmacêutica é uma área tão ampla e mesmo em cada departamento há tanto a explorar, o estágio poderia oferecer maior diversidade de tarefas e experiências. Obviamente que tudo isto está bastante condicionado pelo curto período de estágio destinado a Indústria Farmacêutica.

## 3.3 Oportunidades

### 3.3.1 Aquisição de aptidões informáticas

Como já referido acima, para a realização de PQRs é imprescindível a utilização de diversos sistemas informáticos. Com alguns deles nunca tinha tido contacto, como por exemplo o JMP®, *software* utilizado para a análise estatística, o SAP®, sistema computacional de gestão empresarial que funciona como base de dados e o *software* MC.net®, integrado em equipamentos ERWEKA® de medição de dureza, peso, diâmetro e espessura de comprimidos, permitindo o acesso a estes valores nos computadores da empresa. Por outro lado, desenvolvi e adquiri novas capacidades em programas já conhecidos como a folha de cálculo Microsoft Excel® e processador de texto Microsoft Word®. Para mim foi uma oportunidade muito enriquecedora, que se poderá tornar numa mais-valia para o meu futuro.

### 3.3.2 Contacto com a política de qualidade

A Bluepharma possui um sistema de gestão da Qualidade integrado com os sistemas de gestão do Ambiente, Segurança e Saúde no Trabalho e Investigação, Desenvolvimento e Inovação, que opera de acordo com as GMPs da União Europeia e dos Estados Unidos da América, ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001, EMAS, NP IDI e legislação aplicável. Este sistema é aplicado em todo o ciclo de vida do produto, ressaltando a importância e influência que os equipamentos, colaboradores e todo o meio envolvente exerce na qualidade final do medicamento e numa perspetiva de melhoria contínua. Desde logo me foi transmitida esta política, que fomentou a necessidade de rigor e exigência no meu trabalho, para que pudesse contribuir positivamente no sistema de qualidade. Além disto, são noções importantes e essenciais para o sucesso de qualquer atividade profissional.

### 3.3.3 Melhoria da língua inglesa

Ao longo do estágio, o contacto com o inglês foi constante, quer na pesquisa de informação e leitura de documentos, quer na escrita de PQRs, uma vez que estes se destinavam a clientes estrangeiros. Deste modo, foi uma ótima oportunidade de desenvolver a língua inglesa, nomeadamente em contexto farmacêutico, com os termos técnicos inerentes. Trata-se de uma habilidade cada vez mais importante, uma vez que se considera uma língua universal e presente em qualquer carreira farmacêutica.

## **3.4 Ameaças**

### 3.4.1. Duração do estágio

De acordo com o estabelecido, o estágio curricular em Indústria Farmacêutica deve ter um total de três meses, de modo a ser possível conciliar com o tempo necessário de estágio obrigatório em farmácia comunitária. Devido à pandemia, o meu estágio foi, ainda, reduzido a dois meses e meio. De qualquer forma, é um período muito curto para o assimilar completo e detalhado da dinâmica industrial, sendo que a confiança e entendimento é maior junto ao término do estágio e, por isso, iria aumentar o aproveitamento se este se prolongasse. Além disto, poderia ser possível maior diversidade de tarefas e até noutra departamento. Assim, considero a duração curta do estágio uma ameaça, pois impede a aquisição de maior conhecimento e experiência, útil para um futuro profissional na área.

### 3.4.2 Época de pandemia

Quando iniciei o estágio curricular na Bluepharma, já a pandemia COVID-19 estava instalada e, conseqüentemente, implementadas todas as medidas de segurança e distanciamento social. Assim, apesar de por um lado assistir à adaptação de uma indústria a tempos como os vividos atualmente, por outro verificou-se a imposição de uma série de restrições àquilo a que seria o estágio em épocas normais. Desde logo, a interação com o grupo de trabalho e restantes equipas, não conhecendo todos os colaboradores devido ao teletrabalho exigido. Além disto, também as auditorias externas, realizadas por clientes ou por autoridades regulamentares, como por exemplo da FDA ou Infarmed foram bastante reduzidas ou mesmo suspensas, perdendo a possibilidade de assistir a esta dinâmica e tudo o que envolve.

## **4. Considerações Finais**

Após findar o estágio curricular na Bluepharma, considero que enriqueci o meu conhecimento e experiência, sendo, sem dúvida, uma mais-valia para o meu percurso académico e futuro profissional. Foi importante ter este primeiro contacto com a Indústria Farmacêutica, desmistificar um pouco esta área, suas dinâmicas e modo de funcionamento, assim como poder colocar em prática e ver a realidade de muitos conceitos e temas abordados durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, transformando o teórico em real.

Dada a polivalência da profissão farmacêutica, é de grande relevância a possibilidade de podermos contactar com outra área, que não a Farmácia Comunitária. Para mim foi um estágio bastante positivo, que me permitiu contactar com o ambiente industrial, do qual retiro valores e lições para qualquer atividade profissional que venha a desempenhar. A cultura de qualidade, a metodologia de trabalho, a organização e gestão de tempo representam alguns exemplos.

Agradeço à Bluepharma e à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por esta oportunidade, foi um privilégio. Cresci tanto a nível profissional como pessoal, adquirindo novas perspetivas, podendo, até, influenciar o meu rumo futuro.

## **Bibliografia**

- 1- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – Indústria Farmacêutica. [Acedido a 23 de maio de 2020]. Disponível na Internet em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/industria-farmaceutica/>
- 2- APIFARMA – Missão. [Acedido a 23 de maio de 2020]. Disponível na Internet em: <https://www.apifarma.pt/apifarma/Paginas/Miss%c3%a3o.aspx>
- 3- BLUEPHARMA – Quem somos. [Acedido a 26 de maio de 2020]. Disponível na Internet em: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
- 4- BLUEPHARMA – Cultura de Qualidade. [Acedido a 26 de maio de 2020]. Disponível na Internet em: <https://www.bluepharma.pt/about-quality.php>



Parte III

Monografia

**“Adaptógenos e imunostimulantes de origem vegetal”**



Orientador: Professor Doutor Carlos Manuel Freire Cavaleiro

## **Lista de Abreviaturas**

ACTH – Hormona adrenocorticotrópica

AVP – Vasopressina

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

Células NK – Células *natural killer*

COX – Cicloxigenase

CRH – Hormona libertadora de corticotrofina

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FOXO – *Forkhead box O*

HPA – Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

HSF-I – Fator de choque térmico I

HSP – Proteínas de choque térmico

IL – Interleucina

iNOS – Óxido nítrico sintetase indutível

JKK – Jun cinase cinase

JNK – Jun N-terminal

MAO – Monoamina oxidase

NPY – Neuropeptídeo Y

PVN – Núcleos paraventriculares

SAS – Sistema simpático-adrenal

TNF – Fator de necrose tumoral

## Abstract

It was after World War II that the term "adaptogen" was formalized, as well as the concept that these substances can increase the state of non-specific resistance, in addition to maintaining homeostasis and being harmless.

The protection against stress, conferred by these plant drugs, will be related to several mechanisms of action associated with the hypothalamic-pituitary-adrenal and sympathetic-adrenal axis, involving several mediators, such as chaperone molecules (namely HSP70), kinase Jun N-terminal (JNK), transcription factor forkhead box O, cortisol and nitric oxide. Thus, at the molecular level, studies indicate that adaptogens increase HSP70 expression and decrease JNK. In terms of active constituents, they can be divided into two groups: triterpenoids and phenolic compounds.

This work discusses some plant medicines, namely *Rhodiola rosea* (root), *Withania somnifera* (root), *Panax ginseng* (root) and *Eleutherococcus senticosus* (root), to which adaptogenic properties are attributed. Several studies have been conducted around these plants and their compounds, as well as their potential applications. In this way, numerous benefits are attributed to them, although the main one is protection and increased resistance in stress conditions, some of which have been validated by the European Medicines Agency.

In addition to these, there are also immunostimulants, which favour the function and efficiency of the immune system, in a way that is not dependent on antigen, meaning without the necessity of presenting an infectious agent. *Echinacea purpurea*, *Panax ginseng* and *Astragalus membranaceus* are examples of plants from which preparations are obtained with this activity.

Many of these plant drugs are available on the market in the form of food supplements, making it essential for the pharmacist to act, since despite all the benefits, these compounds are not risk-free.

**Keywords:** adaptogens, stress, *Rhodiola rosea*, *Withania somnifera*, *Panax ginseng*, *Eleutherococcus senticosus*, immunostimulants, *Echinacea purpurea*.

## Resumo

Foi após a segunda guerra mundial, que o termo “adaptógeno” foi formalizado, assim como o conceito de que estas substâncias são capazes de aumentar o estado de resistência não específica, além de manterem a homeostase e serem inócuas.

A proteção contra o *stress*, conferida por estes fármacos vegetais, estará relacionada com vários mecanismos de ação associados com os eixos hipotálamo-pituitária-adrenal e simpático-adrenal, envolvendo vários mediadores, como moléculas chaperonas (nomeadamente HSP70), cinase Jun N-terminal (JNK), fator de transcrição forkhead box O, cortisol e óxido nítrico. Assim, a nível molecular, os estudos indicam que os adaptógenos aumentam a expressão de HSP70 e diminuem de JNK. Em termos de constituintes ativos, eles podem ser divididos em dois grupos: triterpenoides e compostos fenólicos.

O presente trabalho aborda alguns fármacos vegetais, nomeadamente a *Rhodiola rosea* (raiz), a *Withania somnifera* (raiz), o *Panax ginseng* (raiz) e o *Eleutherococcus senticosus* (raiz), aos quais se atribuem propriedades adaptogénicas. Vários estudos têm sido conduzidos em torno destas plantas e seus compostos, assim como suas potenciais aplicações. Deste modo, são-lhes atribuídos inúmeros benefícios, apesar do principal ser a proteção e aumento de resistência em situações de *stress*, sendo o uso de alguns deles, validado pela Agência Europeia do Medicamento.

Além destes, surgem ainda, os imunoestimulantes, os quais favorecem a função e a eficiência do sistema imunitário, de forma não dependente de antígeno, isto é, sem necessidade de apresentação de um agente infeccioso. A *Echinacea purpurea*, o *Panax ginseng* e o *Astragalus membranaceus* são exemplos de plantas, a partir das quais se obtêm preparações com a referida atividade.

Muitos destes fármacos vegetais estão disponíveis no mercado sob a forma de suplementos alimentares, tornando fundamental a atuação do farmacêutico, na medida em que apesar de todos os benefícios, estes compostos não são isentos de riscos.

**Palavras-chave:** adaptógenos, *stress*, *Rhodiola rosea*, *Withania somnifera*, *Panax ginseng*, *Eleutherococcus senticosus*, imunoestimulantes, *Echinacea purpurea*.

## I. Introdução

Nos últimos tempos, o uso de produtos à base de plantas tem aumentado na população, na procura de uma vida mais natural e saudável. Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 80% da população mundial utiliza medicina alternativa ou complementar para algum aspeto relacionado com a sua saúde ou bem-estar (Amsterdam & Panossian, 2016). Todos nós lidamos com *stress* diariamente e as nossas células adaptam-se para tentar manter o seu equilíbrio e a saúde de todo o organismo. Os adaptógenos são substâncias vegetais, muitas delas com uma história de uso de centenas de anos, que ajudam na adaptação às condições de *stress*, a auxiliar processos metabólicos normais e a restaurar o equilíbrio.

Durante a segunda guerra mundial, em 1943, surgiu a necessidade de encontrar substâncias naturais que pudessem potenciar o desempenho e resistência dos soldados, iniciando-se, assim, a descoberta das plantas adaptógenas. Foi, então, em 1947 que o toxicologista russo, Nikolay Lazarev, introduziu o termo adaptógeno na literatura científica, para designar substâncias que aumentam o estado de resistência não específica perante um fator externo de *stress*. Este conceito teve como base a teoria de Hans Selye sobre o *stress*, que descreve as três fases da síndrome geral de adaptação: a fase de alarme, a fase de resistência e a fase de exaustão. De acordo com a definição de adaptógeno, estas substâncias deveriam satisfazer a três critérios (Liao *et al.*, 2018; A. Panossian *et al.*, 1999; Alexander Panossian & Wikman, 2010):

- Ter efeito não-específico, isto é, aumentar a resistência do organismo perante um variado espectro de agentes causadores de *stress*, quer de natureza física, química ou biológica;
- Manter a homeostase, ou seja, ser substâncias capazes de contrabalançar ou resistir a distúrbios causados por fatores externos, independentemente da natureza do estado patológico;
- Não prejudicar as funções normais do organismo, quer isto dizer, que deverá ser inócuo.

Por volta de 1969, outro cientista soviético, farmacologista, Israel Brekhman, redefiniu o conceito de adaptógeno (Brekhman & Dardymov, 1969). Segundo ele, estas substâncias devem reduzir o prejuízo causado por estados de *stress*, como fadiga, infeção e depressão; devem ter um efeito estimulante, aumentando a capacidade de trabalho e o desempenho mental contra uma condição de fadiga e *stress*; distintos dos estimulantes convencionais, os adaptógenos, não devem mobilizar reservas energéticas ou potenciar efeitos nefastos; por

último, não devem comprometer o normal funcionamento do organismo, exercendo uma função normalizadora em caso de patologia.

Com contínuas pesquisas ao longo dos anos, o conceito de adaptógeno tem sido continuamente modificado e aperfeiçoado. Os adaptógenos foram considerados uma nova classe de reguladores metabólicos (de origem natural) com a aptidão de promover ou aumentar a capacidade do organismo se adaptar a fatores ambientais de *stress* e evitar danos por ele causados. Foi, ainda, considerado termo para designação de um defeito funcional pela Food and Drug Administration (FDA, 1998).

A influência normalizadora dos adaptógenos implica efeitos bidirecionais na função fisiológica. Os adaptógenos são capazes, tanto de atenuar a atividade de sistemas em hiperfuncionais, como de estimular sistemas deprimidos, tendo, assim, uma ação normalizadora. Por exemplo, o fármaco Ginseng (raízes de *Panax ginseng*), tem evidenciado atividade bidirecional: contém diterpenos específicos, os ginsenosídeos, que dependendo de particularidades estruturais estimulam o sistema nervoso (ginsenosídeos Rg1 central, enquanto que os ginsenosídeos Rb1, o deprimem) (Winston & Maimes, 2007).

Na caracterização do conceito *stress*, são reconhecidos dois tipos, o *eustress* e o *distress*. O primeiro é essencial à vida na medida em que promove a resistência celular (como, por exemplo, o exercício físico é fundamental para evitar atrofia muscular), enquanto que o segundo, pelo contrário, pode ser fator causador de doença. O *eustress*, aumenta os níveis de adrenalina e prostaglandinas, o que aumenta o esforço cardíaco, a pressão arterial e a frequência de respiração (A. Panossian & Wagner, 2005). Os adaptógenos atuam como agentes “*eustressores*”, induzindo as respostas protetoras ao *stress* (Alexander Panossian, 2017). Uma única administração de um adaptógeno é útil em condições que necessitem de uma resposta rápida à tensão, como acontece numa situação de elevado *stress*, enquanto que múltiplas administrações conduzem a um estado de proteção mais duradouro. A proteção para o *stress* parece não beneficiar de um efeito de memória e, por isso, são requeridas exposições repetidas para atingir um estado plástico adaptativo. Esta característica estará, principalmente, relacionada com o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Por outro lado, a administração de doses únicas estará relacionada com o sistema simpático-adrenal (SAS), que proporciona um mecanismo de resposta mais rápido, permitindo o controlo de reações agudas no organismo, perante um agente causador de *stress*. O resultado de múltiplas administrações não resulta numa inibição da resposta ao *stress*, mas sim de mudanças adaptativas. Assim, os adaptógenos são agonistas e não antagonistas da resposta ao *stress*. A nível celular e molecular,

esta adaptação resulta na expressão de proteínas de choque térmico (HSP), enzimas antioxidantes e proteínas anti-apoptóticas (A. Panossian & Wagner, 2005).

Os adaptógenos revelam-se úteis em disfunções comuns relacionadas com o stress, como por exemplo, cansaço, fraqueza, assim como para restaurar funções normais do organismo, como por exemplo a imunidade. A presença de substâncias com efeito adaptogénico foi reconhecida em diversas plantas e fármacos vegetais, que, por isso, lhes veem reconhecida aquela atividade. Neste trabalho serão referidos os mecanismos gerais de adaptogénese e abordados alguns fármacos vegetais, aos quais são atribuídos efeitos adaptogénicos, nomeadamente a *Rhodiola rosea* (raiz), a *Withania somnifera* (raiz), o *Panax ginseng* (raiz) e o *Eleutherococcus senticosus* (raiz).

## 2. Adaptogénese

### 2.1 Resposta humana ao stress

Quando o organismo é submetido a um estímulo de stress, ocorrem vários processos que se podem agrupar em três fases:

- (I) Fase de alarme, que integra processos de reação imediata, resultantes da ativação de neurónios simpáticos, estímulo da medula adrenal e libertação de adrenalina e noradrenalina na corrente sanguínea. Deste modo, ocorre aumento da taxa cardíaca, da pressão arterial, da taxa metabólica, inibição do sistema digestivo, vasoconstrição, etc. A adrenalina ativa, ainda, a libertação de glucagon pelo pâncreas de modo a aumentar o catabolismo do glicogénio no fígado e aumentar a concentração de glucose no sangue. Paralelamente, há libertação de hormona libertadora de corticotrofina (CRH) e vasopressina (AVP) nos neurónios dos núcleos paraventriculares (PVN) no hipotálamo, que são transportadas pela corrente sanguínea, até à glândula pituitária anterior. Em resposta, a pituitária secreta a hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que vai atuar no córtex adrenal para libertar glucocorticoides (principalmente o cortisol), causando ainda maior mobilização das reservas de energia (glicogénese, lipólise), assim como atividade imunossupressora e anti-inflamatória. Estes corticoides vão atuar nos recetores periféricos e centrais, no hipotálamo e hipófise e, por “feedback negativo”, inibem a ativação do eixo HPA. Além disto, outras hormonas como as citocinas ou endorfinas podem também ser produzidos e/ou libertados. Numa situação crónica de stress, o sistema imunitário, vias metabólicas e processos cognitivos

no organismo são gradualmente enfraquecidos até atingirem a exaustão (Liao *et al.*, 2018; Russell & Lightman, 2019; Santos & Castro, 1998).

- (2) Fase de adaptação que resulta da exposição crónica ou repetida ao agente de *stress*, à qual o organismo se tenta adaptar e resistir. Apesar de diminuir a estimulação fisiológica, os parâmetros, como taxa cardíaca, pressão arterial, taxa metabólica, entre outros, continuam acima do normal. Passa a existir um comprometimento de funções e capacidades que tornam o organismo mais vulnerável.
- (3) Fase de exaustão, na qual, em resultado da ativação crónica do eixo HPA, fica comprometido o “*feedback negativo*” exercido pelo cortisol, devido à diminuição da sensibilidade dos recetores, mantendo-se, assim, os níveis de cortisol continuamente elevados. Neste ponto, as reservas começam a esgotar-se e o organismo deixa de conseguir resistir, ficando incapaz de manter a suas funções normais. Doenças e disfunções aumentam, como hipertensão arterial, úlceras, depressão, diabetes, etc. (Santos & Castro, 1998).

*Stress* agudo de baixa ou moderada intensidade, de termo curto, possui capacidade para aumentar a resposta do sistema da imunidade inata e adaptativa. Por outro lado, o *stress* crónico inibe ou desregula a função imunitária, aumentando a suscetibilidade a infeções, tumores, enfartes e AVC's. Induz, assim, um estado de imunossupressão, com inibição da atividade de células NK, da atividade de macrófagos e/ou de proliferação de leucócitos e produção de anticorpos (Miyazaki & Kinoshita, 2015).

Durante situações de *stress*, aumenta o consumo de energia e o organismo, incapaz de atender aos requisitos, aumenta a formação de radicais livres, assim como a, conseqüente, ativação do sistema de combate ao *stress* oxidativo.

Neste contexto, os adaptógenos modificam a capacidade de resposta ao *stress*, reduzindo reações da fase de alarme e/ou retardando/prevenindo a fase de exaustão, ou seja, conferindo um certo grau de proteção face ao *stress* de longa duração.

## **2.2 Mecanismo de ação dos adaptógenos**

Vários estudos mostram que o efeito dos adaptógenos está relacionado com a regulação da homeostase através de diversos mecanismos de ação, associados com o eixo HPA e com a regulação de mediadores chave da resposta ao *stress*, como moléculas chaperonas, cinase Jun N-terminal (JNK), fator de transcrição *forkhead box O* (FOXO), cortisol e óxido nítrico. Tais mecanismos não são, ainda, inteiramente conhecidos, contudo são



descritos possíveis modos de ação (Alexander Panossian, 2017; Alexander Panossian & Wikman, 2010).

Perante um sinal externo de stress, como frio, calor, irradiação, contração muscular, citocinas e fatores de crescimento, é ativada uma cascata de sinalização, que se inicia com a ação da JNK, ativada pela Jun cinase cinase (JKK). Estas cinases pertencem a uma família de enzimas (as proteínas cinases mitogénica-ativadas, MAPK) pelas quais as células transduzem estímulos externos em respostas intracelulares. Assim, a JNK leva à produção de radicais livres e NO, que, por sua vez, suprimem a formação de ATP pela mitocôndria, o qual é essencial para a função das proteínas. A ativação desta enzima JNK, leva, também, à inibição de recetores de glucocorticoides, aumentando, deste modo, os níveis de cortisol plasmático, o que está associado com depressão, fadiga e compromisso das funções imunológica e cognitiva. Por último, a JNK ativa a translocação do fator de transcrição FOXO para o núcleo, através da sua fosforilação, iniciando a síntese de proteínas que conferem resistência ao stress e aumentam a longevidade (Figura 1) (Alexander Panossian, 2017).

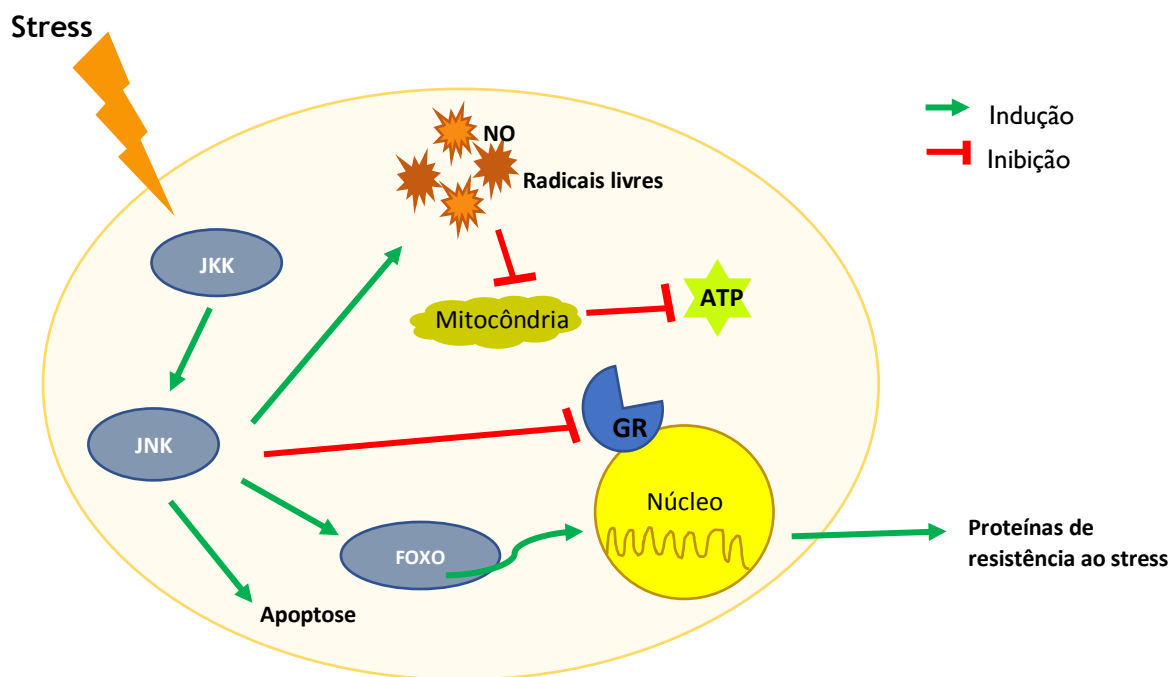
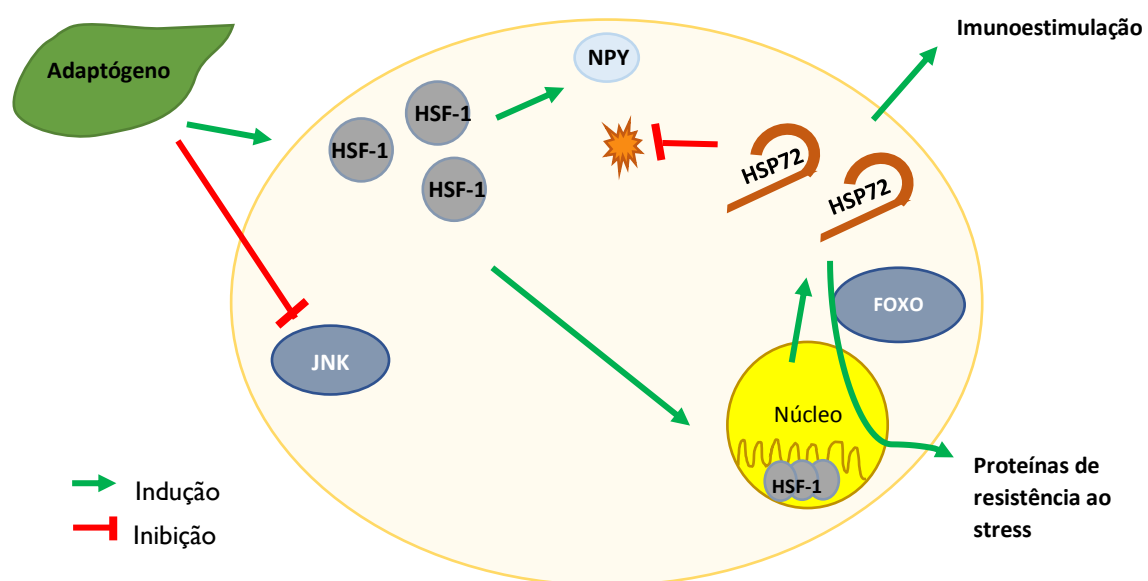


Figura 1 – Célula sob condição de stress.

Na presença de um ativo adaptógeno, como demonstrado na Figura 2, a libertação de JNK é suprimida e, conseqüentemente, é inibida a apoptose e repostos os níveis normais de ATP e de cortisol, assim como restabelecida a função imunológica. Além disto, em células da neurógliã, é ativada a síntese de proteínas de choque térmico, nomeadamente HSP72, e de neuropeptídeo Y (NPY), via mecanismo dependente do fator de choque térmico I (HSF-1), o

qual trimeriza, ganhando sinal para translocação nuclear, onde origina, então, a síntese de HSP72, posteriormente transportada para fora do núcleo. Assim, e de acordo com diferentes estudos, é sugerido que HSF-1 e NPY sejam os primeiros alvos dos adaptógenos, que estimulam a sua expressão e, conseqüentemente, a libertação de Hsp72, em células isoladas da neuróglia humana (Asea *et al.*, 2013; Alexander Panossian *et al.*, 2012). NPY, uma hormona responsiva ao *stress*, amplamente distribuído no sistema nervoso central e periférico, é um regulador do eixo HPA e da homeostase de energia e secreção de HSP72, exercendo um papel importante na neuroprotecção e na imunidade inata. Por sua vez, as HSP são um grupo de proteínas que promovem o correto enrolamento tridimensional de outras proteínas, impedem a sua agregação e facilitam o seu enrolamento e desdobraimento, tendo papel essencial na prevençãõ de várias doenças. As HSP72 permitem, então, proteger a célula sob *stress*, de desdobramentos proteicos ou de síntese incompleta de polipeptídeos. Assim, exercem uma função crucial na manutenção da homeostase celular, protegendo a célula de danos resultantes do estado de *stress*, o que aumenta a sua sobrevivência. Níveis elevados de HSP72 inibem vias de transdução de sinal que levariam a morte programada de células, pela ativação de JNK, sob condições de *stress* e, ainda impedem a expressão do gene sintetase II de óxido nítrico (Alexander Panossian *et al.*, 2009). Além disto, há também estudos que relatam uma provável envolvência destas proteínas de choque térmico na translocação para o núcleo do FOXO com, conseqüente, síntese de proteínas que conferem resistência ao *stress* e aumentam assim, a longevidade (Alexander Panossian *et al.*, 2009; Alexander Panossian & Gerbarg, 2016).



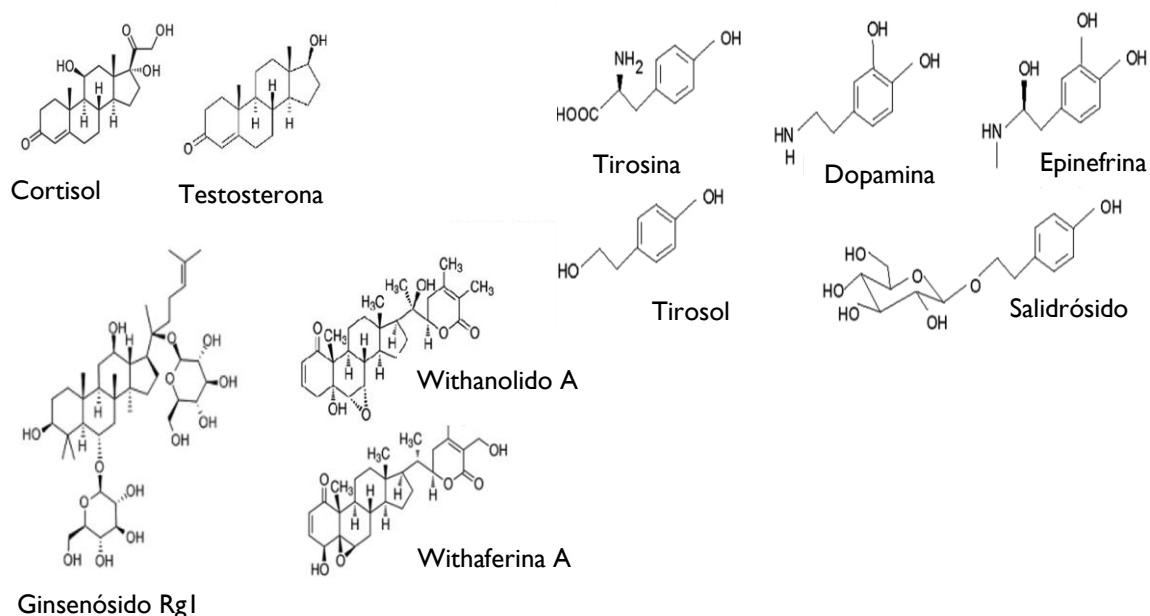
**Figura 2 – Célula sob efeito de um adaptógeno\***

Panossian *et al.*, (2009) publicaram os resultados de um estudo pré-clínico realizado com uma preparação vegetal com alegações de adaptógeno, designada ADAPT-232 forte (Chisan<sup>®</sup>), uma combinação fixa de extratos de raiz *Eleutherococcus senticosus*, raiz de *Schisandra chinensis* e raiz de *Rhodiola rosea*, caracterizada pelo conteúdo em eleuterósidos E e B (0,17%), schisandrina e gama-schisandrina (0,85%), salidrósido (0,33%), tirosol (0,07%), rosavina (0,37%), triandrina (0,01%) e vitamina B<sub>5</sub>, expressa em pantotenato de cálcio (42,8%). Os resultados mostraram um forte incremento de resistência, avaliado pelo aumento de tempo até à exaustão, num teste de natação, realizado em murganhos. No mesmo estudo, foram medidas as concentrações de HSP72 plasmáticas, comprovando-se que eram mais elevadas nos animais que apresentavam maior resistência. De notar, ainda, que nos grupos controlo, ou seja, sem administração do adaptógeno, houve ligeiro aumento de HSP72, induzido pela própria situação de *stress*, sendo que nos outros grupos, a administração do adaptógeno elevou os níveis de HSP72, aumentando ainda mais, perante a situação de *stress* (Alexander Panossian *et al.*, 2009). Estas HSP72 podem, ainda, funcionar como sinais de “alarme” para o sistema imunitário, em que após um sinal externo de *stress*, físico ou psicológico, aumentam os níveis destas proteínas no sangue, o que facilita a imunidade inata na presença de um agente bacteriológico, atuando como imunoestimulantes. Estudos relatam que estas proteínas induzem a resposta do sistema imunitário (Delneste *et al.*, 2018).

### 2.3 Compostos associados à atividade adaptogénica

Os principais compostos aos quais se atribuem as propriedades das designadas plantas adaptogénicas, pertencem aos grupos dos triterpenóides e dos compostos fenólicos. As estruturas tetracíclicas de geninas triterpenóides, tais como ginsenosídeos e sitoindosídeos, são estruturalmente análogas à do cortisol e à da testosterona, e, por isso, parecem exercer o seu efeito através do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Estes compostos são metabolitos secundários característicos das raízes de *Panax ginseng* e de *Withania somnifera*, respetivamente. Por outro lado, alguns compostos fenólicos como os lignanos, rosavina e salidrósido são, estruturalmente, similares às catecolaminas ou à tirosina, atuando como mediadores do sistema simpaticoadrenal, envolvidos na ativação do sistema de resposta ao *stress* em fases iniciais. Estas características parecem fazer com que os fármacos com triterpenóides revelem a sua ação protetora de *stress* após repetidas administrações, por períodos de 1 a 4 semanas, enquanto que a atividade dos fármacos com compostos fenólicos parece acontecer após uma única administração, desde os primeiros 30 minutos após a administração até algumas horas depois (A. Panossian & Wagner, 2005). O salidrósido, o

metabolito secundário da raiz de *Rhodiola* a quem se atribui atividade adaptógena, possui atividade neuroprotetora, reparando danos induzidos pelo stress e relacionados com os sistemas neuroendócrino e imunitário. Alguns estudos sugerem, até, a utilização deste composto na prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas e isquemia cerebral (Dimpfel et al., 2018).



**Figura 3 – Compostos associados à atividade adaptogénica.**

A administração de tirosina, precursor bioquímico do tirosol, do salidrósido e de catecolaminas, alivia a depleção cerebral de catecolaminas induzida pelo stress durante a fase de alarme, além de reduzir a fadiga. Além disto, é essencial para a saudável função neurológica e regula, positivamente, o NPY (A. G. Panossian, 2013; Alexander Panossian, 2017). Como se sabe, a depressão é causada por uma deficiência de monoaminas, isto é, de serotonina, norepinefrina e dopamina. Neste contexto, foi demonstrado que extratos, aquosos e metanólicos, de raiz de *Rhodiola rosea* têm influência nos níveis destas monoaminas nos terminais nervosos, através da inibição da monoamina oxidase A e da monoamina oxidase B (MAO-A e MAO-B, enzimas responsáveis pela degradação das monoaminas), em mais de 80% (numa concentração de 100 µg/ml). Nos extratos aquosos, a rosiridina parece ser o composto responsável por esta inibição, sendo ela na ordem dos 83,8% em relação à MAO-B. Já em relação aos extratos metanólicos, a atividade inibitória parece dever-se ao efeito aditivo ou sinérgico de diferentes compostos, dos quais faz também parte a rosiridina, assim como, os isómeros rodiosido B e C, álcool cinâmico, tiandrina e o dímero galhato de epigalocatequina. Este efeito pode ainda ser reforçado pela presença de flavonoides, como a

quercetina. Assim, revela potencial efeito antidepressivo pela inibição da MAO-A, enquanto que, pela inibição da MAO-B poderá influenciar a progressão de doenças neurodegenerativas tais como a doença de Parkinson ou a doença de Alzheimer (Van Diermen *et al.*, 2009).

Vários estimulantes (como a cafeína, nicotina, anfetaminas, cocaína, etc.) são utilizados para aumentar a resistência, a produtividade e a atividade do sistema nervoso simpático, com indução de sensações de euforia e de estado de alerta. No entanto, desencadeiam efeitos adversos a curto ou longo prazo, tais como tolerância, adição, efeito negativo na estrutura do sono e efeito “*rebound*”, problemas cognitivos ou sintomatologia psicótica. Pelo contrário, com a administração de adaptógenos não há evidências de que tais efeitos adversos ocorram (A. Panossian & Wagner, 2005).

## 2.4 Aplicações terapêuticas

Apesar da característica mais evidente e comum a todos os adaptógenos ser a proteção contra o *stress*, estes conseguem ter vários efeitos farmacológicos e indicações terapêuticas, ao atuarem em diferentes tecidos e órgãos, ajustando-os até atingirem a homeostase. Assim, podem ser úteis em diversas condições:

### a) Fadiga adrenal

O *stress* é a principal causa de fadiga adrenal, ou seja, o cansaço das glândulas que coordenam várias respostas a este estímulo. Como é de prever, uma situação de *stress* excessivo pode resultar de um evento único de forte estimulação ou da acumulação de crônicos ou repetidos eventos. A fadiga adrenal ocorre quando a capacidade das glândulas suprarrenais é insuficiente para compensar as necessidades fisiológicas e bioquímicas, não conseguindo segregar hormonas em quantidade adequada a acompanhar os requerimentos de uma pressão excessiva contínua. Apesar de não conseguir manter a homeostase, a glândula adrenal continua a trabalhar sob fadiga. Por um lado, se as adrenais conseguem responder e manter os níveis de cortisol elevados, irão aparecer sinais e sintomas de síndrome metabólica, tais como, perda de massa muscular, hiperglicemia, supressão de resposta imunitária e inflamatória. Por outro lado, se as glândulas não estão disponíveis para dar resposta, a fadiga adrenal instala-se mais rapidamente do que a síndrome metabólica e pode tornar-se mais severa. Os adaptógenos parecem possuir mecanismos de apoio, embora ainda mal conhecidos, que melhoram a libertação de ACTH e de CRH, assim como otimizam a resposta da glândula adrenal (Stansbury *et al.*, 2013). Além disto, conseguem aumentar a ocupação dos recetores das hormonas de *stress* através da inibição de enzimas específicas que servem para diminuir a

ligação das hormonas com os seus recetores, pois catalisam a oxidação de glucocorticoides nas suas formas inativas, ficando estes indisponíveis para ligação ao recetor (Gaffney *et al.*, 2001). Quando o estímulo de *stress* cessa, os adaptógenos fazem com que a atividade normal seja restituída mais rapidamente. Por último, aumentam os níveis de energia celular e previnem danos oxidativos, apoiando, assim, a função adrenal (Liao *et al.*, 2018; Winston & Maimes, 2007).

b) Melhoria do sono

Estímulos de *stress* perturbam a secreção normal do cortisol circadiano, que é a principal causa de problemas relacionados com o sono. Os adaptógenos regulam a produção de cortisol, reduzindo o *stress*. Assim, conseguem atuar como ajudantes de indução do sono, diminuindo o tempo de latência até adormecer ou aliviando os efeitos causados pela disrupção do ritmo fisiológico (Liao *et al.*, 2018).

c) Distúrbios imunológicos

Os adaptógenos reduzem a inflamação e a dor associadas a diversas condições, por exemplo, à artrite (Liao *et al.*, 2018). O *stress* crónico e o subsequente aumento de cortisol levam a uma supressão de linfócitos, associado com alteração de citocinas e maior incidência de respostas inflamatórias e alérgicas. Quer pela estimulação de Hsp70, quer por estimulação de células imunitárias, ou mesmo por mecanismos de ação ainda discutidos, os adaptógenos, revelam-se úteis no estabelecimento e manutenção de uma função imunológica eficiente.

### 3. Fármacos com ação adaptogénica

#### 3.1 *Rhodiola rosea* L., raiz

*Rhodiola rosea* L. é uma espécie da família *Crassulaceae*, espontânea em territórios de altitude na região do ártico e da Sibéria. Reconhecida pela característica flor amarela e pelas folhas suculentas, os seus caules subterrâneos, rizomas com espessamento secundário irregular, erradamente designados por raízes, são muito apreciados pelos usos na medicina tradicional na Europa oriental e Ásia. O fármaco é também designado por raiz dourada ou raiz do ártico (Khanum *et al.*, 2002; Konstantinos & Heun, 2020). Entre os seus constituintes estão fenilalcanóides (onde se encontram substâncias ativas como salidrósido, rosavina, tirosol, entre outros), óleo essencial, glicósidos cianogénicos, proantocianidinas, flavonolignanos, flavonóides e ácidos fenólicos. O salidrósido



Figura 4 – *Rhodiola rosea* e respetiva raiz.

(feniletanóide, assim como o tirosol) é comum a todas as espécies de *Rhodiola*, enquanto que os fenilpropanóides, como rosavina, rosarina e rosina, são específicos da *R. rosea* e *R. sachalinensis*, conferindo-lhes um cheiro característico a rosáceo (Booker *et al.*, 2016; Dimpfel *et al.*, 2018). Rosavina e salidrósido são frequentemente usados como marcadores dos extratos quantificados de *Rhodiola rosea* (Khanum *et al.*, 2002).

A monografia Europeia da *R. rosea*, publicada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) (HMPC, 2012) valida o uso medicinal do extrato seco (DER 1.5-5:1), solvente etanol 67-70% (v/v) do rizoma de *Rhodiola rosea* com a indicação de adjuvante no alívio de sintomas de fadiga e fraqueza, resultantes de condições de *stress*. Devido a falta de dados que suportem a segurança de utilização por adolescentes e crianças, aquela entidade recomenda que medicamentos com este ingrediente ativo sejam para uso exclusivo de adultos e que não seja ultrapassada a duração de duas semanas de tratamento, caso não haja supervisão pelo médico. A monografia não reporta efeitos secundários relativos a este fármaco (HMPC, 2012). Estudos *in vitro* mostram uma grande capacidade de extratos de *Rhodiola rosea* em etanol a 96%, inibirem a enzima CYP3A4, assim como a glicoproteína-P, de forma significativa. A determinação do conteúdo destes extratos revelou a presença de salidrósido (constituente em maior quantidade), tirosol, rosavina, rosarina/rosina e álcool cinâmico (Hellum *et al.*, 2010). No entanto, num estudo clínico de um produto comercializado de *Rhodiola rosea*, randomizado, cruzado, conduzido em duas fases, separadas por um período de *wash-out* de duas semanas, não se observaram efeitos significativos na atividade das isoenzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Apenas a CYP2C9 foi ligeiramente inibida (Thu *et al.*, 2016), pelo que o uso concomitante com outros substratos desta isoenzima, com margens terapêuticas estreitas, como a fenitoína ou varfarina, requer precauções e acompanhamento especial.

Vários outros estudos procuraram demonstrar a eficácia e a segurança de medicamentos com *Rhodiola rosea* ou com algum dos seus metabolitos ativos:

Um estudo pré-clínico, realizado em murganhos, demonstrou que a administração de salidrósido favorece a memória e exerce um efeito antidepressivo e ansiolítico (Palmeri *et al.*, 2016). As conclusões deste estudo evidenciam o papel do salidrósido enquanto componente ativo do fármaco *Rhodiola rosea*, raiz.

Um ensaio clínico aberto, de braço único, realizado com 50 indivíduos, homens e mulheres saudáveis, aos quais foi administrado um extrato de *Rhodiola* durante doze semanas,

duas vezes por dia, permitiu concluir que o tratamento levou ao aumento de atenção, assim como da rapidez e qualidade de trabalho (Heldmann *et al.*, 2016).

Outros ensaios pré-clínicos e clínicos, sugerem uma melhoria das funções neurológicas, endoteliais e cardiovasculares, contrariando os efeitos adversos registados no declínio de estrogénios, durante a menopausa. Extratos de *Rhodiola rosea* podem, assim, ser úteis nesta fase de vida, aliviando os seus sintomas, sem manifestar os efeitos indesejáveis característicos dos moduladores sintéticos seletivos dos recetores de estrogénios, a terapêutica hormonal de substituição. Contudo, são precisos mais estudos em humanos para verificar a segurança em mulheres com risco elevado ou já em tratamento para cancro da mama, sendo que em alguns estudos *in vitro* e *in vivo*, extratos de *Rhodiola* inibiram o crescimento destas células neoplásicas (Gerbarg & Brown, 2016).

Os mecanismos envolvidos nos efeitos manifestados pela *Rhodiola rosea* incluem aumento das HSP70, diminuição de JNK, aumento de NPY, inibição das enzimas MAO-A e MAO-B, aumento de beta-endorfinas e estimulação dos recetores de noradrenalina, serotonina, dopamina e acetilcolina. Além disto, foram reportados aumentos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o qual favorece a sobrevivência dos neurónios existentes e promove o crescimento e diferenciação de novos (Amsterdam & Panossian, 2016; Anghelescu *et al.*, 2018; W. J. Lee *et al.*, 2013; Mao *et al.*, 2015; van Diermen *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2014).

### 3.2 *Withania somnifera* (L.) Dunal, raiz.

Vulgarmente conhecida como Ashwagandha ou ginseng indiano, *Withania somnifera* é uma *Solanaceae* utilizada na medicina Ayurveda. Trata-se de um pequeno arbusto, com distribuição principalmente em África, regiões do mediterrâneo e Ásia, quase todo ele coberto com pelos curtos, finos e acinzentados, que origina um fruto, baga arredondada, laranja-avermelhado (Kiran Bara *et al.*, 2016). A raiz é valorizada pela atividade imunoestimulante, anti-inflamatória, destacando-se, de forma mais significativa, a atividade adaptogénica. Esta atividade é atribuída ao conjunto de várias lactonas esteróides e seus heterósidos (withaferina e withanólidos), metabolitos que se acumulam na raiz, sendo, por isso, esta a parte da planta mais valorizada. Além destes, foram



**Figura 5 – Folha e fruto de *Withania somnifera*. Retirado de (Kumar *et al.*, 2019).**



já reconhecidos outros constituintes ativos, nomeadamente alcalóides e saponinas (Kiran Bara *et al.*, 2016; Singh *et al.*, 2010).

Um estudo experimental avaliou os efeitos de uma preparação deste fármaco, administrado por via oral em duas doses diferentes, 25 e 50 mg/kg, em ratos Wistar sujeitos a stress crónico induzido por choques elétricos aplicados nas patas. A preparação consistia numa fração obtida a partir de um extrato aquoso etanólico (1:1), contendo withanólidos e withaferina A, numa abundância relativa de 28-30%. Os animais que não receberam tratamento, manifestaram efeitos de stress crónico, isto é, hiperglicemia, intolerância à glucose, níveis aumentados de cortisol, ulceração gástrica e imunossupressão. Naqueles que receberam a preparação de *Withania somnifera*, registou-se uma atenuação dos efeitos causados pelo stress, como os mencionados anteriormente, assim como uma melhoria na saúde mental, estabilizando o humor perturbado (Bhattacharya & Muruganandam, 2003). Outro estudo, desta vez em murganhos, evidenciou a atividade imunomoduladora exercida pela withaferina A. Foram ainda reveladas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes contra stress oxidativo gerado por nanopartículas de óxido de zinco, assim como aumento da atividade de macrófagos (Kumar *et al.*, 2019).

Extratos (etanólicos, metanólicos, hidrometanólicos, e aquosos de *Withania somnifera*), contendo withaferina A e withanólido A, não evidenciaram interferir com a atividade das enzimas CYP3A4 e CYP2D6, em microsomas de fígado humano, *in vitro* (Savai, Varghese, *et al.*, 2015). Ainda assim, os resultados não permitem conclusões definitivas, invocando estudos complementares *in vivo*. De facto, estudos *in vivo*, em ratos Wistar, mostraram inibição da CYP1A, com alteração do perfil farmacocinético da fenacetina, usada como substrato de referência, contrariando os resultados de estudos *in vitro*, onde não era evidente qualquer interação significativa (Savai, Pandita, *et al.*, 2015).

A Agência Europeia do Medicamento, em 2013, emitiu uma declaração pública, onde declarou não haver informação suficiente sobre o uso tradicional deste fármaco, no espaço Europeu, para fundamentar o desenvolvimento de monografia Europeia (Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2013) e, conseqüentemente para suportar o registo simplificado de medicamentos com este fármaco no espaço Europeu.

### 3.3 *Panax ginseng* C. A. Meyer, raiz

*Panax ginseng* C. A. Meyer é uma espécie da família *Araliaceae*, espontânea da Ásia oriental (particularmente da China e da Coreia), sendo cultivada na América do Norte e no norte da Europa (Christensen, 2008). A raiz de *P. ginseng* é um dos fármacos mais utilizados na medicina tradicional chinesa e o seu uso tradicional no espaço Europeu foi reconhecido, pela Agência Europeia



Figura 6 – Raiz de *Panax ginseng*.

do Medicamento. A monografia Europeia inclui diversas preparações com a indicação de eficácia no alívio de estados de cansaço e fraqueza. O fármaco contém vários compostos ativos como os ginsenosídeos, polissacarídeos e poliacetilenos. Os ginsenosídeos, saponinas triterpenóides, são os compostos com principal efeito terapêutico, estando reconhecidas mais de 100 estruturas diferentes (J. H. Kim *et al.*, 2017; Leung & Wong, 2010). A designação destes constituintes é convencional, determinada por uma abreviatura Rx, em que o “R” se refere a raiz e o “x” a polaridade cromatográfica em ordem crescente, isto é, um Ra é o mais polar, seguindo-se o Rb, mais polar que o anterior. A composição quantitativa e qualitativa da raiz da planta, depende de vários fatores, entre eles, a idade da planta, o método de cultivo, a época de colheita a conservação do fármaco, etc.. Constata-se, por exemplo, que a quantidade de ginsenosídeos na planta, atinge valores máximos em plantas com 6 anos de idade. Os ginsenosídeos Rg1 e Re revelaram-se ligandos de recetores de glucocorticoides, enquanto que Rh1 e Rb1 se revelaram ligandos de recetores de estrogénios. Estes resultados podem estar relacionados com efeitos estrogénicos relatados na menopausa, como mastalgias e metrorragias, associados ao uso de ginseng (HMPC., 2014; Leung & Wong, 2010).

De modo a avaliar o efeito do *Panax ginseng* na redução de fadiga, principal indicação enquanto adaptógeno, foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo-controlado, em indivíduos com historial de fadiga crónica vivida durante mais de 6 meses. Foram constituídos três grupos aos quais se administrou em cápsulas moles, 1 grama de extrato de ginseng (obtido a partir da raiz em 20% etanol), 2 gramas ou apenas placebo, durante 4 semanas. Os grupos tratados com ginseng relataram maior melhoria na sua condição, comparativamente com o grupo placebo. Por outro lado, divergindo a análise numa escala mental e noutra física, apenas a primeira foi associada a uma melhoria significativa. Estes resultados sugerem que o efeito na redução de fadiga exercido pelo *Panax ginseng* se efetue, principalmente, através da função mental. Neste mesmo estudo, foram analisados os níveis séricos de biomarcadores associados com o stress oxidativo, os quais diminuíram

significativamente nos grupos tratados com ginseng, comparativamente com o grupo placebo. Além disto, nestes mesmos grupos também aumentaram as concentrações de glutatona (principal antioxidante intracelular) e a atividade da glutatona redutase (enzima responsável pela reação de redução que origina a glutatona) (H. G. Kim *et al.*, 2013). Outro ensaio duplo cego, placebo controlado, teve como objetivo avaliar o efeito do *Panax ginseng* nos níveis de glucose e na função cognitiva. Neste estudo, foi utilizado um extrato padronizado de ginseng (G115), o qual é obtido por extração com etanol (40%V/V) das raízes secas, padronizando o conteúdo em 4% de ginsenosídeos. Os participantes no ensaio foram divididos em três grupos, aos quais se administrou 200 mg de G115, 400 mg ou apenas placebo. Os resultados mostraram que os grupos tratados com o extrato conseguiram diminuir os níveis circulantes de glicose no sangue, melhorar o desempenho cognitivo numa tarefa mentalmente exigente (teste Serial Sevens), assim como atenuar os sintomas de fadiga mental resultantes da mesma (Reay *et al.*, 2005).

Estudos mostraram que, tanto ginsenosídeo Rg1 como o ginsenosídeo Re, inibem a ligação de um glucocorticóide sintético ao respetivo recetor, originando, no entanto, uma resposta menos eficaz. Estes dados sugerem, então, que os ginsenosídeos sejam agonistas parciais dos recetores de glucocorticóides. Assim, eles podem compensar uma insuficiente atividade esteroide quando os ligandos intrínsecos se encontram em baixa quantidade, ou, por outro lado, substituí-los e, deste modo, diminuir os seus efeitos, quando estes ligandos intrínsecos se encontram em grandes quantidades (Leung & Wong, 2010). Através de um modelo neuronal, *in vitro*, cientistas mostraram que os ginsenosídeos Rb1 e Rg1 atenuaram o stress oxidativo e a disfunção mitocondrial, reduzindo, assim, a morte celular por apoptose (Fernández-Moriano *et al.*, 2017). Estes estudos reforçam a necessidade de estudos complementares, tanto *in vitro* como *in vivo*, de modo a poder confirmar estes resultados e avaliar o uso destes compostos no tratamento de doenças neurodegenerativas relacionadas com a idade. Vários estudos sugerem, ainda, um papel importante dos ginsenosídeos e seus metabolitos para prevenção e tratamento de doenças inflamatórias. Isto porque, os ginsenosídeos inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 $\beta$  e 6 (IL-1 $\beta$  e IL-6), assim como enzimas inflamatórias, como a sintase indutível do óxido nítrico (iNOS) e a ciclooxigenase 2 (COX-2), em macrófagos estimulados pelo lipopolisacarídeo e em células microgliais (J. H. Kim *et al.*, 2017).

No entanto, estão descritas algumas interações com antilipidémicos, digoxina, diuréticos como a furosemida, imunossupressores, insulinas e antidiabéticos orais, bloqueadores dos canais de cálcio, contraceptivos de administração oral, vacina da gripe e

varfarina. Além destes, ainda outros que sejam metabolizados por enzimas CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2C19, pois ao inibi-las poderá aumentar a concentração dos fármacos e, por consequência, prolongar o seu efeito e aumentar a probabilidade de efeitos tóxicos. Contudo, existem outros que relatam tratar-se de efeitos estatisticamente insignificantes, sendo por isso necessários mais ensaios clínicos (Choi & Song, 2019; HMPC., 2014; Posadzki *et al.*, 2013; Qi *et al.*, 2012; Ramanathan & Penzak, 2017). Os efeitos colaterais relatados incluem reações alérgicas, insónia e distúrbios gastrointestinais. A suportar esta informação foi realizado um ensaio clínico, randomizado, placebo-controlado, em voluntários saudáveis para avaliar os efeitos de um extrato de raiz de *Panax ginseng*, solvente etanol a 20%, formulado em cápsulas moles para administração oral. Os indivíduos foram repartidos por três grupos que, durante 4 semanas, receberam, respetivamente, 1 grama de extrato por dia, 2 gramas por dia ou apenas placebo. Não se registaram reações adversas graves, sendo principalmente moderadas como dispepsia, ondas de calor, insónia e obstipação, que acabaram por reverter sem sequelas (N. H. Lee *et al.*, 2012). No entanto, é de salientar que o estudo foi realizado em indivíduos saudáveis, sem medicações associadas, o que limita a aplicação nos casos em que o mesmo não se verifica.

Devido a falta de dados adequados, a EMA não recomenda o uso de *Panax ginseng* durante a gravidez e lactação, devendo apenas ser utilizado por adultos e em tratamentos até 3 meses.

### 3.4 *Eleutherococcus senticosus* Maxim., raiz

O *Eleutherococcus senticosus* Maxim. (sin. *Acanthopanax senticosus*) é uma *Araliaceae*, nativa do nordeste da China, Japão e Coreia e sudeste da Rússia, muito valorizada como planta medicinal. Trata-se de um arbusto resistente que pode crescer até cerca de 6 metros, com flores umbelíferas e cujos frutos são cachos de pequenas bagas negras. O fármaco é, também, reconhecido pelas denominações comuns de raiz de eleuterococo ou ginseng siberiano. Entre os seus principais constituintes estão fenilpropanóides, lignanos, cumarinas, saponinas triterpénicas e polissacarídeos (European Medicines Agency, 2014; Huang *et al.*, 2011).



**Figura 7 – Folha e fruto de *Eleutherococcus senticosus*.**

Os eleuterosídeos B e E (glicosídeo fenilpropanoide e lignano, respetivamente) parecem assumir a ação de resistência ao stress, anti-inflamatória, hipoglicemiante e hepatoprotetora, enquanto que os polissacarídeos revelam atividade imunomoduladora, como referido no relatório de avaliação da EMA à raiz de *Eleutherococcus senticosus* (European Medicines Agency, 2014). De maneira a avaliar a sua atividade adaptogénica, foi realizado um estudo em murganhos submetidos a um teste de natação forçada, assim como avaliada a atividade das células NK (*natural killer*) e os níveis de corticosterona no sangue. Foram utilizados quatro tipos de raiz de *Eleutherococcus senticosus* (provenientes de diferentes países: 2 do Japão, 2 da China e 1 da Rússia), a partir dos quais se prepararam extratos aquosos. Os animais foram divididos por grupos, uns dos quais reservados à administração oral de um dos tipos de fármaco e outro a placebo. Nos grupos teste, cada murganho recebeu 1g de extrato por kg de peso corporal durante 9 dias consecutivos. Os resultados mostraram que os murganhos tratados com o ginseng siberiano aumentaram o seu tempo de natação, comparativamente aos murganhos não tratados, à exceção de um dos tipos que não revelou efeito significativo (um de proveniência chinesa) e outro que apenas revelou efeito significativo nos primeiros dias (de proveniência japonesa). Durante todos os dias de estudo, o extrato do tipo proveniente da Rússia, mostrou o maior efeito, assim como maior conteúdo em eleuterosídeo E e numa cumarina, isoflaxidina. Além disto, este extrato mostrou, também, maior aproximação da atividade das células NK ao seu valor normal, ficando mesmo equiparado, uma vez que esta é inibida em condições de stress, como já referido anteriormente. Pelo contrário, os níveis de corticosterona no sangue aumentam sob stress, neste caso condição representada pelo teste de natação forçada. Todos os extratos inibiram o aumento de corticosterona nos murganhos, comparativamente com o controlo, com exceção de um dos tipos de ginseng proveniente da China (o mesmo que não revelou efeito significativo no teste de natação), sendo que era o extrato com menor conteúdo em eleuterosídeo B e o segundo mais baixo em eleuterosídeo E e na cumarina (Kimura & Sumiyoshi, 2004).

Um ensaio clínico realizado em indivíduos saudáveis submetidos a uma formulação contendo 250 mg de extrato padronizado a 0,3% de eleuterosídeo B e 0,5% de eleuterosídeo E, misturado com 235 mg de raiz de *E. senticosus*, que tinha como objetivo avaliar a influência do ginseng siberiano na atividade das enzimas CYP2D6 e CYP3A4, mostrou não haver efeito significativo nas mesmas (Donovan *et al.*, 2003). Contudo, e como consta no relatório de avaliação da EMA, estudos *in vitro* mostraram a inibição do transporte de fármacos pela

glicoproteína-P, o que poderá prejudicar a eliminação de digoxina (European Medicines Agency, 2014).

De acordo com a Monografia Europeia (EMA), a raiz de eleuterococo tem indicação para situações de cansaço e fraqueza, devendo o seu uso ser reservado a adultos e adolescentes maiores de 12 anos, preferencialmente sem ultrapassar dois meses de tratamento. Por falta de dados, não está estabelecida a segurança em grávidas e em fase de aleitamento. Embora de desconhecida frequência, foram notificados alguns efeitos indesejáveis como dores de cabeça, irritabilidade, insónia e taquicardia.

#### 4. Imunoestimulantes

Os adaptógenos e os imunoestimulantes, apesar de ambos exercerem ação por mecanismos de ação não específicos, diferem pelo facto dos primeiros terem como alvo o aumento da resistência ao *stress* desencadeado por agentes não infecciosos, enquanto que os segundos atuam em relação a agentes infecciosos (European Medicines Agency, 2008).

Os imunoestimulantes favorecem a função e a eficiência do sistema imunitário, de forma não dependente de antigénio, isto é, sem necessidade de apresentação de um agente infeccioso. Não obstante ser uma estimulação não específica, aumentam a capacidade de neutralização de microrganismos infecciosos e células neoplásicas. A informação disponível sugere que os imunoestimulantes são eficazes, tanto a nível profilático como terapêutico (Wagner, 1995).

Estudos mostram que extratos de algumas plantas afetam a imunidade humoral (adquirida), mas muitos deles aumentam a imunidade celular (inata ou natural). As mudanças na imunidade humoral poderão incluir efeitos mitogénicos nos linfócitos B (aumento da sua proliferação) e produção de tipos específicos de anticorpos.

Alguns fármacos vegetais são valorizados pelos seus efeitos imunoestimulantes. São exemplos a Equinácea, o Ginseng ou o Astrágalo.

O género *Echinacea*, família *Asteraceae*, inclui nove espécies, a maioria nativa da América do Norte. Caracterizam-se pelos caules longos, com folhas alternadas e flores, comumente chamadas de margaridas. Apenas três espécies revelam aptidão medicinal: a *Echinacea purpurea*, *E. angustifolia* e *E. pallida*, tendo sido reconhecida, pela EMA, eficácia e segurança para uso em terapêutica nas suas partes aéreas floridas (Catanzaro *et al.*, 2018; EMA, 2017; Hudson, 2012; Sharifi-Rad *et al.*, 2018). De modo a avaliar a eficácia imunomodulatória de preparações

caseiras de *Echinacea*, foi realizado um ensaio *in vitro* com 5 espécies diferentes (*Echinacea angustifolia*, *E. pallida*, *E. purpurea*, *E. sanguinea*, *E. tennesseensis*) preparadas de três formas distintas (tintura com etanol a 50%, infusão com água fria e infusão com água quente) As tinturas foram as preparações que produziram maior imunestimulação. Por espécies, as preparações de *E. angustifolia*, mostraram ser as mais eficazes, e as de *E. sanguinea* as que revelaram o menor efeito nos ensaios realizados (Senchina *et al.*, 2005). A *E. purpurea* distingue-se, como o nome indica, pela sua flor de cor purpura e é amplamente cultivada, na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá.

Nas partes aéreas floridas de *E. purpurea* identificaram-se diversos tipos de metabolitos, nomeadamente derivados cafeicos, óleos voláteis, poliacetilenos, alquilamidas, alcaloides, polissacarídeos e glicoproteínas (European, 2008). Destes, os que mais contribuem para a imunestimulação parecem ser o ácido chicórico (derivado do ácido cafeico), polissacarídeos e alquilamidas. Entre os polissacarídeos estão a inulina, arabinoramnogalactanas e heteroxilanos, que induzem o aumento de produção de interleucina-1, interleucina-6 e TNF- $\alpha$  pelos macrófagos, juntamente com o aumento da fagocitose. As alquilamidas, que exibem similaridades estruturais com a anandamida, ligando endógeno dos recetores canabinóides, são as mais potentes estimuladoras da imunidade inata. Variam entre espécies e entre diferentes partes da planta, assim como os restantes componentes, sendo que estas se encontram em maiores concentrações nas raízes da *E. purpurea* e *E. angustifolia* e em menores concentrações nas partes aéreas (Sharifi-Rad *et al.*, 2018).

A *Echinacea* estimula o sistema imunitário através da ativação de várias células deste, como macrófagos, outros monócitos e células NK, tanto *in vitro* como *in vivo*, pertencentes à primeira linha de defesa. A resposta é moderada, mas um significativo aumento da fagocitose pelos neutrófilos é observado depois de repetidas administrações orais em indivíduos saudáveis. A estimulação da fagocitose por macrófagos parece ser mais pronunciada com a presença das alquilamidas no extrato de *Echinacea*. Por outro lado, quando testado em macrófagos estimulados por lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), essas alquilamidas reduzem, ainda que fracamente, a atividade da cicloxigenase e inibem a expressão de TNF- $\alpha$ , sendo esse último efeito (juntamente com a redução de IL-8, ambos imunomoduladores pro-inflamatórios) também observado após administração oral de *Echinacea*. A libertação de TNF- $\alpha$  é bloqueada por antagonistas dos recetores canabinóides, CB2, pelos quais as alquilamidas têm afinidade cinco vezes menor do que a anandamida. Consequentemente, tanto a estimulação da fagocitose como a inibição de citocinas inflamatórias mediada pelo recetor CB2, parecem contribuir para a resposta terapêutica à *Echinacea* (Manayi *et al.*, 2015). Outras

ações, como a modificação de populações de leucócitos circulantes, possíveis efeitos nas citocinas derivadas de células T e formação de anticorpos, assim como ações antivirais diretas pelas alquilamidas também contribuem, provavelmente, para a atividade oral da preparação. Além disto, cinarino, o menor componente do extrato de *Echinacea*, é um fraco, mas seletivo inibidor da transdução de sinal mediada por CD28 em células T ativadas. Extratos enriquecidos com polissacarídeos de *E. purpurea*, promoveram a maturação de células dendríticas. Em particular, o polissacarídeo arabinogalactano, que possui uma estrutura semelhante ao lipopolissacarídeo de bactérias, tem sido identificado como o principal ativador de macrófagos (Catanzaro *et al.*, 2018).

Em relação à atividade antibacteriana, foram realizados vários estudos. Um deles, teve como base um produto já comercializado, Echinaforce Forte A.Vogel, um suplemento alimentar à base de plantas que contém um extrato etanólico das partes aéreas frescas de *Echinacea purpurea* (L.) Moench, com 5% de raízes. Foi confirmada a presença de derivados cafeicos (ácido caftárico, ácido clorogénico, ácido chicórico, equinacosídeo (glicósido do ácido cafeico)) e alquilamida (PID 8/9) no extrato. Os resultados do estudo mostraram um efeito bactericida da *Echinacea* contra *Streptococcus pyogenes*, *Hemophilus influenzae* e *Legionella pneumophila*, assim como ação anti-inflamatória que poderá reverter a inflamação causada por estas bactérias. Por outro lado, mostrou relativamente pouco efeito no crescimento de *Staphylococcus aureus*, mas foi muito eficaz na inibição da resposta pró-inflamatória à bactéria (Sharma *et al.*, 2010). Ainda com base neste produto, foram realizados ensaios relativamente à atividade antiviral da Equinácea, que mostraram a capacidade desta para inativar o vírus Influenza. Além disto, concluíram que é necessário um contacto direto entre o vírus e a Equinácea, desde um pré-tratamento das células antes da infeção, enquanto que, uma exposição das células já infetadas à Equinácea, mostrou uma inibição substancialmente menos efetiva. Estes dados sugerem que o efeito antiviral deste fármaco vegetal se concretiza nas fases iniciais do processo infeccioso, o que ficou comprovado através de ensaios de hemaglutinação, onde o extrato inibiu a atividade da hemaglutinina e, conseqüentemente, pôde bloquear a entrada do vírus na célula (Pleschka *et al.*, 2009).

As preparações de Equinácea são utilizadas, principalmente, por uso oral (existindo suplementos alimentares na forma de comprimidos, cápsulas, gotas e spray), como tratamento adjuvante de infeções do trato respiratório e urinário e também, topicamente, para cura de feridas. Reações adversas comumente reportadas incluem dores de cabeça, tontura, náuseas, obstipação e dor epigástrica. Estudos sugerem que as enzimas do citocromo P450 sejam as responsáveis pela metabolização das alquilamidas, o que poderá afetar o metabolismo de



outros fármacos que também utilizem este citocromo (Parnham & Verbanac, 2011; Woelkart & Bauer, 2007).

O Ginseng é outra das plantas que possui atividade imunoestimulante, além da adaptogénica acima descrita. Esta atividade imunoestimulante parece dever-se, em parte, aos polissacarídeos que possui. Macrófagos, quando tratados com estes constituintes do ginseng, aumentaram a sua atividade fagocitária e verificou-se um aumento da sua secreção de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , os quais induzem respostas inflamatórias. Além disto, foi encontrada atividade anti-adesiva contra bactérias devido à ação de polissacarídeos provenientes de ginseng. Por outro lado, produtos finais resultantes da metabolização de ginsenosídeos no trato digestivo, conduzem à maturação de células dendríticas a partir de monócitos humanos, com aumento da expressão de marcadores como MHC classe II, CD80, CD83 e CD86, que ao estarem associadas com a apresentação de antígenos, podem ampliar a diferenciação e proliferação de linfócitos. Contudo, existem alguns estudos contraditórios, o que requer ainda mais pesquisas. Extratos aquosos de *Panax ginseng* e ginsenosídeos Rg1 isolados, aumentaram a atividade de células NK em murghanos, as quais fazem parte da imunidade inata, a primeira linha de defesa contra um agente patogénico. Características como esta, parecem estar associadas a propriedades anticancerígenas atribuídas ao *Panax ginseng*. Quanto à imunidade humoral, isto é, mediada por anticorpos, também surgem estudos controversos, pois enquanto uns reportam um aumento desta após tratamento com ginseng, outros mostram uma redução, sendo que o mesmo acontece com a produção de citocinas. Ginsenosídeos revelam efeitos antivirais, assim como polissacarídeos, que demonstram ação contra o rotavírus (Kang & Min, 2012).

O *Astragalus membranaceus* é uma distinta planta utilizada na medicina tradicional chinesa, à qual também se atribui potencial adaptogénico, embora nos últimos anos as pesquisas se tenham focado nas suas propriedades imunoestimulantes. A sua raiz tem sido utilizada para promover a função do sistema imunitário e como tónico para fonte de resistência e energia. Os seus principais constituintes incluem polissacarídeos, saponinas (astragalósidos, saponinas triterpenóides), flavonóides e aminoácidos. Este fármaco parece atuar de diversas formas, aumentando a quantidade de células estaminais na medula óssea e tecido linfático, e promovendo o seu desenvolvimento em células do sistema imunitário (Indications & Constituents, 2003). Contudo, a EMA ainda não atribuiu reconhecimento medicinal a esta planta.

## 5. Adaptógenos e imunoestimulantes em suplementos alimentares

Os fármacos com propriedades adaptogénicas e imunoestimulantes encontram-se comercializados, principalmente, na classe de suplementos alimentares, por isso considerados produtos destinados a suplementar e/ou complementar um regime alimentar normal, numa forma doseada. Além dos ingredientes adaptogénicos e imunoestimulantes, usados muitas vezes em combinações podem conter outras substâncias com valor nutricional. Por não serem medicamentos, estes produtos não podem exibir alegações de tratamento ou prevenção de doença. Assim, são utilizados na promoção de saúde, destinando-se a manter, apoiar ou otimizar os mecanismos e funções fisiológicas. A Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) é o organismo responsável pela avaliação do suplemento ao entrar no mercado, enquanto que a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) é responsável pela fiscalização (INFARMED, 2016).

A título ilustrativo, e tendo em conta as plantas com propriedades adaptogénicas anteriormente referidas, seguem alguns exemplos de suplementos disponíveis em farmácia comunitária.

Absorvit® Energia é um suplemento alimentar apresentado sob a forma de comprimidos, para uma toma única, diária. Na descrição composicional, tem indicado o conteúdo em vitaminas, nomeadamente B6, minerais e prebióticos, além do extrato padronizado de ginseng com 20% de concentração em ginsenosídeos.



**Figura 8 – Imagem de apresentação comercial do suplemento alimentar Absorvit® Energia.**



Arkocápsulas® Rhodiola é um suplemento alimentar apresentado sob a forma de cápsulas, contendo 100 mg de pó integral criotiturado da raiz de *Rhodiola rosea*, destinadas a administração oral, duas a três vezes por dia.

**Figura 9 – Imagem de apresentação comercial do suplemento alimentar Arkocápsulas® Rhodiola.**

Arkocápsulas® Equinácea é, também, um suplemento alimentar apresentado sob a forma de cápsulas, cada uma contendo 325 mg de pó integral criotiturado da raiz de *Echinacea purpurea* com um teor mínimo de 0,5% de ácidos caftárico e chicórico. A toma diária recomendada é de 4 cápsulas.



**Figura 10 – Imagem de apresentação comercial do suplemento alimentar Arkocápsulas® Equinácea.**

## 6. Conclusão e Intervenção Farmacêutica

Dada a atual vida quotidiana, da qual o *stress* faz parte, é importante atuar, de forma a evitar variadas e subsequentes doenças crónicas que se possam instalar. Neste contexto, surgem, então, os adaptógenos, capazes de induzir um estado de maior atenção e resistência em situações de diminuição do desempenho causado pela fadiga e/ou sensação de fraqueza.

Os adaptógenos revelam um enorme potencial farmacológico, não apenas para problemas relacionados com o *stress*, mas também para aumentar e manter a qualidade de vida, exercendo efeitos positivos sob diversas condições clínicas ou, até mesmo, de modo a promover a longevidade. Parecem ter, também, um potencial efeito terapêutico ou adjuvante em distúrbios imunológicos, doenças neurodegenerativas e doenças cardiovasculares. Esta característica *multitarget* deve-se ao facto da existência de vários compostos, o que permite, muitas vezes, obter eficácia a doses baixas. Por outro lado, é importante ter em conta a variabilidade desta composição e qualidade da matéria prima e fabrico, não só em preparações caseiras, como também em produtos fabricados que não assegurem este fator.

Apesar dos adaptógenos exercerem efeito sobre o sistema imunológico, nomeadamente através da libertação de HSP72, estes diferem dos imunoestimulantes, na medida em que estes últimos atuam diretamente contra agentes infecciosos, sendo que os seus mecanismos de ação envolvem a ativação ou aumento da atividade de células da imunidade humoral e/ou celular.

Contudo, são precisas mais pesquisas, assim como estudos pré-clínicos e clínicos, de maneira a especificar e avaliar, mais e melhor, os efeitos destes fármacos, assim como seus mecanismos de ação.

Além da sua eficácia, tornam-se também apelativos pelo menor risco de efeitos adversos ou dependência, comparativamente a outros fármacos sintetizados, não naturais. No entanto, isto não significa que estejam isentos de riscos, sendo, por isso, indispensável o

aconselhamento farmacêutico, de modo avaliar possíveis interações farmacológicas, contraindicações ou precauções a ter em conta. Além disto, o facto de se encontrarem acessíveis ao público em geral em ervanárias e lojas dietéticas, não significa que sejam fáceis de manipular, obtendo a dose correta, o que se pode tornar num fator crítico, principalmente em grupos especiais, como idosos, doentes crónicos ou grávidas.

Os suplementos representam uma área aberta para a atuação do farmacêutico, na medida em que a população cada vez mais procura este tipo de produtos e, muitas vezes, em automedicação, dado, também, o maior acesso a informação, embora esta muitas vezes seja inexata ou de natureza duvidosa, sem o correto conhecimento científico. Assim, é importante a atuação do farmacêutico enquanto agente de saúde pública, consciencializando os utentes para estes produtos e importância do uso correto e racional, além de um aconselhamento personalizado, tendo em conta as características únicas de cada indivíduo.

## Bibliografia

- Amsterdam, J. D., & Panossian, A. G. - Rhodiola rosea L. as a putative botanical antidepressant. *Phytomedicine*, (2016) 23(7), 770–783. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.02.009>
- Anghelescu, I. G., Edwards, D., Seifritz, E., & Kasper, S. - Stress management and the role of Rhodiola rosea: a review. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, (2018) 22(4), 242–252. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1417442>
- Asea, A., Kaur, P., Panossian, A., & Wikman, K. G. - Evaluation of molecular chaperons Hsp72 and neuropeptide  $\gamma$  as characteristic markers of adaptogenic activity of plant extracts. *Phytomedicine*, (2013) 20(14), 1323–1329. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.07.001>
- Bhattacharya, S. K., & Muruganandam, A. V. - Adaptogenic activity of Withania somnifera: An experimental study using a rat model of chronic stress. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, (2003) 75(3), 547–555. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00110-2](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00110-2)
- Booker, A., Zhai, L., Gkouva, C., Li, S., & Heinrich, M. - From traditional resource to global commodities: A comparison of rhodiola species using NMR spectroscopy-metabolomics and HPTLC. *Frontiers in Pharmacology*, 7(AUG), (2016) 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00254>
- Brekhman, I. I., & Dardymov, I. V. - New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Annual Review of Pharmacology*, 9(March), (1969) 419–430. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.09.040169.002223>
- Catanzaro, M., Corsini, E., Rosini, M., Racchi, M., & Lanni, C. - Immunomodulators inspired by nature: A review on curcumin and Echinacea. *Molecules*, (2018) 23(11), 1–17. <https://doi.org/10.3390/molecules23112778>
- Choi, M. K., & Song, I. S. - Interactions of ginseng with therapeutic drugs. *Archives of Pharmacal Research*, (2019) 42(10), 862–878. <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01184-3>
- Christensen, L. P. - Chapter I Ginsenosides. Chemistry, Biosynthesis, Analysis, and Potential Health Effects. *Advances in Food and Nutrition Research*, (2008) 55(08), 1–99. [https://doi.org/10.1016/S1043-4526\(08\)00401-4](https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00401-4)
- Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - Public statement on Withania somnifera (L.) Dunal, radix. *European Medicines Agency*, 44(July), (2013) 14–15. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/final-public-statement-withania-somnifera-l-dunal-radix-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/final-public-statement-withania-somnifera-l-dunal-radix-first-version_en.pdf)
- Delneste, Y., Larochette, V., & Jeannin, P. - *Immune Properties of HSP70* (2018) (Vol. 70, Issue

i). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-89551-2\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-89551-2_9)

- Dimpfel, W., Schombert, L., & Panossian, A. G. - Assessing the quality and potential efficacy of commercial extracts of *Rhodiola rosea* L. by analyzing the salidroside and rosavin content and the electrophysiological activity in hippocampal long-term potentiation, a synaptic model of memory. *Frontiers in Pharmacology*, 9(MAY), (2018) 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00425>
- Donovan, J. L., Lindsay DeVane, C., Chavin, K. D., Taylor, R. M., & Markowitz, J. S. - Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) effects on CYP2D6 and CYP3A4 activity in normal volunteers. *Drug Metabolism and Disposition*, (2003) 31(5), 519–522. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.5.519>
- EMA. - *HMPC monographs: Overview of recommendations for the uses of herbal medicinal products in the paediatric population*. 44(January), (2017) 1–79. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/08/WC500147372.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/08/WC500147372.pdf)
- European, M. - *Assessment report on Echinacea purpurea (L.) Moench., herba recens*. 44(March), (2008) 1–35.
- European Medicines Agency. - Reflection paper on the adaptogenic concept. *European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use*, May, 6. (2008) <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- European Medicines Agency. - Assessment report on *Eleutherococcus senticosus*. *European Medicines Agency*, 44(May). (2014) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_\\_HMPC\\_assessment\\_report/2014/10/WC500175014.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal__HMPC_assessment_report/2014/10/WC500175014.pdf)
- Fernández-Moriano, C., González-Burgos, E., Iglesias, I., Lozano, R., & Gómez-Serranillos, M. P. - Evaluation of the adaptogenic potential exerted by ginsenosides Rb1 and Rg1 against oxidative stress-mediated neurotoxicity in an in vitro neuronal model. *PLoS ONE*, (2017) 12(8), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182933>
- Gaffney, B. T., Hügel, H. M., & Rich, P. A. - *Panax ginseng* and *eleutherococcus senticosus* may exaggerate an already existing biphasic response to stress via inhibition of enzymes which limit the binding of stress hormones to their receptors. *Medical Hypotheses*, (2001) 56(5), 567–572. <https://doi.org/10.1054/mehy.2000.11163>
- Gerbarg, P. L., & Brown, R. P. - Pause menopause with *Rhodiola rosea*, a natural selective estrogen receptor modulator. *Phytomedicine*, (2016) 23(7), 763–769. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.11.013>

- Heldmann, M., Roth, G., Diemel, A., & Münte, T. F. - EP 116. Impact of Rhodiola Rosea extract WSI 375 on electrophysiological correlates of attention allocation in a dual task paradigm. *Clinical Neurophysiology*, (2016) 127(9), e290. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.05.159>
- Hellum, B. H., Tosse, A., Hoybakk, K., Thomsen, M., Rohloff, J., & Georg Nilsen, O. -Potent in vitro Inhibition of CYP3A4 and P-Glycoprotein by Rhodiola rosea. *Planta Medica*, (2010) 76(4), 331–338. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1186153>
- HMPC.- *Assessment report on Panax ginseng C. A.* 44(March), (2014) 1–124.
- HMPC. - *Assessment report on Rhodiola rosea L., rhizoma et radix.* EMA/HMPC/232100/2011. 44(March), (2012) 1–33.
- Huang, L. Z., Zhao, H. F., Huang, B. K., Zheng, C. J., Peng, W., & Qin, L. P. - Acanthopanax senticosus: Review of botany, chemistry and pharmacology. *Pharmazie*, (2011) 66(2), 83–97. <https://doi.org/10.1691/ph.2011.0744>
- Hudson, J. B. - Applications of the phytomedicine Echinacea purpurea (purple coneflower) in infectious diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, (2012). <https://doi.org/10.1155/2012/769896>
- Indications, T., & Constituents, A. - Astragalus membranaceus. *Clinical Guide to Nutrition & Dietary Supplements in Disease Management*, (2003) 8(1), 445–447. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-07193-5.50051-0>
- INFARMED. - Produtos-fronteira entre Suplementos Alimentares e Medicamentos. *República Portuguesa*, (2016) 1–10.
- Kang, S., & Min, H. - Ginseng, the “immunity boost”: The effects of panax ginseng on immune system. *Journal of Ginseng Research*, (2012) 36(4), 354–368. <https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.4.354>
- Khanum, F., Singh, A., & Singh, B. - Rhodiola rosea. *Alternative Medicine Review*, (2002) 7(5), 421–423. <https://doi.org/10.1007/bf03223329>
- Kim, H. G., Cho, J. H., Yoo, S. R., Lee, J. S., Han, J. M., Lee, N. H., Ahn, Y. C., & Son, C. G. - Antifatigue Effects of Panax ginseng C.A. Meyer: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLoS ONE*, (2013) 8(4), 4–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061271>
- Kim, J. H., Yi, Y. S., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. - Role of ginsenosides, the main active components of Panax ginseng, in inflammatory responses and diseases. *Journal of Ginseng Research*, (2017) 41(4), 435–443. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.08.004>

- Kimura, Y., & Sumiyoshi, M. - Effects of various *Eleutherococcus senticosus* cortex on swimming time, natural killer activity and corticosterone level in forced swimming stressed mice. *Journal of Ethnopharmacology*, (2004) 95(2–3), 447–453. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.08.027>
- Kiran Bara, J., Soni, R., Jaiswal, S., & Saksena, D. P. - Phytochemical Study of the Plant *Withania somnifera* against Various Diseases. *IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science*, (2016) 09(08), 109–112. <https://doi.org/10.9790/2380-090802109112>
- Konstantinos, F., & Heun, R. - The effects of *Rhodiola Rosea* supplementation on depression, anxiety and mood – A Systematic Review. *Global Psychiatry*, (2020) 0(0), 1–11. <https://doi.org/10.2478/gp-2019-0022>
- Kumar, J., Mitra, M. D., Hussain, A., & Kaul, G. - Exploration of immunomodulatory and protective effect of *Withania somnifera* on trace metal oxide (zinc oxide nanoparticles) induced toxicity in Balb/c mice. *Molecular Biology Reports*, (2019) 46(2), 2447–2459. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04705-x>
- Lee, N. H., Yoo, S. R., Kim, H. G., Cho, J. H., & Son, C. G. - Safety and tolerability of panax ginseng root extract: A randomized, placebo-controlled, clinical trial in healthy Korean volunteers. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, (2012) 18(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1089/acm.2011.0591>
- Lee, W. J., Chung, H. H., Cheng, Y. Z., Lin, H. J., & Cheng, J. T. - *Rhodiola*-water extract induces  $\beta$ -endorphin secretion to lower blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Phytotherapy Research*, (2013) 27(10), 1543–1547. <https://doi.org/10.1002/ptr.4900>
- Leung, K. W., & Wong, A. S. - Pharmacology of ginsenosides: a literature review. *Chinese Medicine*, (2010) 5, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20>
- Liao, L. Y., He, Y. F., Li, L., Meng, H., Dong, Y. M., Yi, F., & Xiao, P. G. - A preliminary review of studies on adaptogens: Comparison of their bioactivity in TCM with that of ginseng-like herbs used worldwide Milen Georgiev, Ruibing Wang. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, (2018) 13(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0214-9>
- Manayi, A., Vazirian, M., & Saeidnia, S. - *Echinacea purpurea*: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Pharmacognosy Reviews*, (2015) 9(17), 63–72. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.156353>
- Mao, J. J., Xie, S. X., Zee, J., Soeller, I., Li, Q. S., Rockwell, K., & Amsterdam, J. D. - *Rhodiola rosea* versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled



- trial. *Phytomedicine*, (2015) 22(3), 394–399. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.01.010>
- Miyazaki, H., & Kinoshita, M. - Stress-induced immunosuppression and physical performance. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, (2015) 4(3), 295–298. <https://doi.org/10.7600/jpfsm.4.295>
- Palmeri, A., Mammana, L., Tropea, M. R., Gulisano, W., & Puzzo, D. - Salidroside, a Bioactive Compound of *Rhodiola Rosea*, Ameliorates Memory and Emotional Behavior in Adult Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, (2016) 52(1), 65–75. <https://doi.org/10.3233/JAD-151159>
- Panossian, A. G. - Adaptogens in Mental and Behavioral Disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, (2013) 36(1), 49–64. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.12.005>
- Panossian, A., & Wagner, H. - Stimulating effect of adaptogens: An overview with particular reference to their efficacy following single dose administration. *Phytotherapy Research*, (2005) 19(10), 819–838. <https://doi.org/10.1002/ptr.1751>
- Panossian, A., Wikman, G., & Wagner, H. - Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action. *Phytomedicine*, (1999) 6(4), 287–300. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(99\)80023-3](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(99)80023-3)
- Panossian, Alexander. - Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, (2017) 1401(1), 49–64. <https://doi.org/10.1111/nyas.13399>
- Panossian, Alexander, & Gerbarg, P. L. - Potential Use of Plant Adaptogens in Age-Related Disorders. *Complementary and Integrative Therapies for Mental Health and Aging*, November, (2016) 197–212. <https://doi.org/10.1093/med/9780199380862.003.0013>
- Panossian, Alexander, & Wikman, G. - Evidence-Based Efficacy of Adaptogens in Fatigue, and Molecular Mechanisms Related to their Stress-Protective Activity. *Current Clinical Pharmacology*, (2010) 4(3), 198–219. <https://doi.org/10.2174/157488409789375311>
- Panossian, Alexander, Wikman, G., Kaur, P., & Asea, A. - Adaptogens exert a stress-protective effect by modulation of expression of molecular chaperones. *Phytomedicine*, (2009) 16(6–7), 617–622. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.12.003>
- Panossian, Alexander, Wikman, G., Kaur, P., & Asea, A. - Adaptogens stimulate neuropeptidey and Hsp72 expression and release in neuroglia cells. *Frontiers in Neuroscience*, (2012) 6(FEB), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00006>
- Parnham, M. J., & Verbanac, D. - Principles of Immunopharmacology. *Principles of*

- Immunopharmacology*, (2011) 451–472. <https://doi.org/10.1007/978-3-0346-0136-8>
- Pleschka, S., Stein, M., Schoop, R., & Hudson, J. B. - Anti-viral properties and mode of action of standardized *Echinacea purpurea* extract against highly pathogenic avian Influenza virus (H5N1, H7N7) and swine-origin H1N1 (S-OIV). *Virology Journal*, (2009) 6, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-197>
- Posadzki, P., Watson, L., & Ernst, E. - Herb-drug interactions: An overview of systematic reviews. *British Journal of Clinical Pharmacology*, (2013) 75(3), 603–618. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04350.x>
- Qi, L.-W., Wang, C.-Z., Du, G.-J., Zhang, Z.-Y., Calway, T., & Yuan, C.-S. - Metabolism of Ginseng and its Interactions with Drugs. *Current Drug Metabolism*, (2012) 12(9), 818–822. <https://doi.org/10.2174/138920011797470128>
- Ramanathan, M. R., & Penzak, S. R. - Pharmacokinetic Drug Interactions with *Panax ginseng*. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, (2017) 42(4), 545–557. <https://doi.org/10.1007/s13318-016-0387-5>
- Reay, J. L., Kennedy, D. O., & Scholey, A. B. - Single doses of *Panax ginseng* (G115) reduce blood glucose levels and improve cognitive performance during sustained mental activity. *Journal of Psychopharmacology*, (2005) 19(4), 357–365. <https://doi.org/10.1177/0269881105053286>
- Russell, G., & Lightman, S. - The human stress response. *Nature Reviews Endocrinology*, (2019) 15(9), 525–534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>
- Santos, A. M., & Castro, C. D. E. - Stress. (1998) 4, 675–690.
- Savai, J., Pandita, N., & Chintamaneni, M. - Investigation of cypl1a interaction potential of *Withania somnifera* in rat and human liver microsomes. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, (2015) 7(2), 273–278.
- Savai, J., Varghese, A., Pandita, N., & Chintamaneni, M. - Investigation of CYP3A4 and CYP2D6 interactions of *withania somnifera* and *centella asiatica* in human liver microsomes. *Phytotherapy Research*, (2015) 29(5), 785–790. <https://doi.org/10.1002/ptr.5308>
- Senchina, D. S., McCann, D. A., Asp, J. M., Johnson, J. A., Cunnick, J. E., Kaiser, M. S., & Kohut, M. L. - Changes in immunomodulatory properties of *Echinacea* spp. root infusions and tinctures stored at 4°C for four days. *Clinica Chimica Acta*, (2005) 355(1–2), 67–82. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.12.013>
- Sharifi-Rad, M., Mnayer, D., Morais-Braga, M. F. B., Carneiro, J. N. P., Bezerra, C. F., Coutinho,

- H. D. M., Salehi, B., Martorell, M., del Mar Contreras, M., Soltani-Nejad, A., Uribe, Y. A. H., Yousaf, Z., Iriti, M., & Sharifi-Rad, J. - Echinacea plants as antioxidant and antibacterial agents: From traditional medicine to biotechnological applications. *Phytotherapy Research*, (2018) 32(9), 1653–1663. <https://doi.org/10.1002/ptr.6101>
- Sharma, S. M., Anderson, M., Schoop, S. R., & Hudson, J. B. - Bactericidal and anti-inflammatory properties of a standardized Echinacea extract (Echinaforce®): Dual actions against respiratory bacteria. *Phytomedicine*, (2010) 17(8–9), 563–568. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.10.022>
- Singh, G., Sharma, P. K., Dudhe, R., & Singh, S. - Biological activities of *Withania somnifera*. *Annals of Biological Research*, (2010) 1(3), 56–63. <http://scholarsresearchlibrary.com/ABR-vol1-iss3/ABR-2010-1-3-56-63.pdf>
- Stansbury, J., Saunders, P., & Winston, D. - Supporting Adrenal Function with Adaptogenic Herbs. *Journal of Restorative Medicine*, (2013) 1(1), 76–82. <https://doi.org/10.14200/jrm.2012.1.1007>
- Thu, O. K., Spigset, O., Nilsen, O. G., & Hellum, B. - Effect of commercial *Rhodiola rosea* on CYP enzyme activity in humans. *European Journal of Clinical Pharmacology*, (2016) 72(3), 295–300. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1988-7>
- van Diermen, D., Marston, A., Bravo, J., Reist, M., Carrupt, P. A., & Hostettmann, K. - Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots. *Journal of Ethnopharmacology*, (2009) 122(2), 397–401. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.01.007>
- Wagner, H. K. M. - Immunostimulants and Adaptogens from Plants. *Phytochemistry of Medicinal Plants*, (1995) 1–18. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1778-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1778-2_1)
- Winston, D., & Maimes, S. - Adaptogens: Herbs for Strength, Stamina, and Stress Relief. *Healing Arts Press*, July (2007), 324. <http://www.holy-basil.com/6865.html>
- Woelkart, K., & Bauer, R. - The role of alkamides as an active principle of Echinacea. *Planta Medica*, (2007) 73(7), 615–623. <https://doi.org/10.1055/s-2007-981531>
- Yang, S. J., Yu, H. Y., Kang, D. Y., Ma, Z. Q., Qu, R., Fu, Q., & Ma, S. P. - Antidepressant-like effects of salidroside on olfactory bulbectomy-induced pro-inflammatory cytokine production and hyperactivity of HPA axis in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, (2014) 124, 451–457. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.07.015>